

(19)



**Евразийское  
патентное  
ведомство**

(11) **033632**(13) **B1**(12) **ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОМУ ПАТЕНТУ**

- |                                       |               |                               |
|---------------------------------------|---------------|-------------------------------|
| (45) Дата публикации и выдачи патента | (51) Int. Cl. | <i>C07D 413/12</i> (2006.01)  |
| <b>2019.11.12</b>                     |               | <i>A61K 31/423</i> (2006.01)  |
| (21) Номер заявки                     |               | <i>A61K 31/4439</i> (2006.01) |
| <b>201791402</b>                      |               | <i>A61K 31/501</i> (2006.01)  |
| (22) Дата подачи заявки               |               | <i>A61K 31/506</i> (2006.01)  |
| <b>2015.12.17</b>                     |               | <i>A61P 25/00</i> (2006.01)   |
|                                       |               | <i>A61P 31/00</i> (2006.01)   |
|                                       |               | <i>A61P 1/00</i> (2006.01)    |

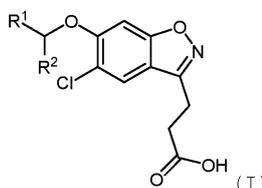
---

**(54) 3-(6-АЛКОКСИ-5-ХЛОРБЕНЗО[d]ИЗОКСАЗОЛ-3-ИЛ)ПРОПИОНОВАЯ КИСЛОТА, ПОЛЕЗНАЯ В КАЧЕСТВЕ ИНГИБИТОРОВ КИНУРЕНИНМОНООКСИГЕНАЗЫ**


---

- |  |  |
|--|--|
| (31) 1422727.6; 1508866.9  | (56) WO-A1-2010017132  |
| (32) 2014.12.19; 2015.05.22  | R.A. SHASTRI: "Synthesis and biological screening of some novel 2-(2-benzisoxazol-3-yl)ethyl-1H-benzimidazoles", INDIAN JOURNAL OF CHEMISTRY. SECTION B, vol. 52B, no. 1, 1 January 2013 (2013-01-01), pages 160-163, XP055244847, IN ISSN: 0376-4699, compound 1c, precursor of compound 3c |
| (33) GB  | WO-A1-2010011302   |
| (43) 2017.11.30  | WO-A1-2008142134   |
| (86) PCT/EP2015/080221   | WO-A1-2015091647   |
| (87) WO 2016/097144 2016.06.23   |  |
| (71)(73) Заявитель и патентовладелец:<br><b>ГЛЭКСОСМИТКЛАЙН<br/>ИНТЕЛЛЕКТУАЛ ПРОПЕРТИ<br/>ДИВЕЛОПМЕНТ ЛИМИТЕД (GB)</b> |  |
| (72) Изобретатель:<br><b>Буйо Анн Мари Жанн, Дени Алексис<br/>(FR), Уокер Энн Луиз, Лиддл Джон<br/>(GB)</b>            |  |
| (74) Представитель:<br><b>Медведев В.Н. (RU)</b>   |  |

## (57) Соединение формулы (I)



где R<sup>1</sup> обозначает гетероарил, незамещенный или замещенный метилом, этилом, атомом галогена или =O; и R<sup>2</sup> обозначает H, метил или этил, и его соли представляют собой ингибиторы КМО и могут быть пригодны для лечения различных нарушений, например, таких как острый панкреатит, хроническая болезнь почек, острое заболевание почек, острая почечная недостаточность, другие состояния, связанные с синдромом системной воспалительной реакции, болезнь Хантингтона, болезнь Альцгеймера, спиноцеребеллярная атаксия, болезнь Паркинсона, комплекс СПИД-деменция, ВИЧ-инфекция, амилотрофический латеральный склероз, депрессия, шизофрения, сепсис, кардиогенный шок, тяжелая травма, острое повреждение легких, острый респираторный дистресс-синдром, острый холецистит, сильные ожоги, пневмония, обширные хирургические операции, ишемическая болезнь кишечника, тяжелое острое заболевание печени, тяжелая острая печеночная энцефалопатия или острая почечная недостаточность.

**B1****033632****033632****B1**

### Область техники, к которой относится изобретение

Настоящее изобретение касается 5-хлорбензо[d]изоксазольных соединений, способов их получения, фармацевтических композиций, содержащих 5-хлорбензо[d]изоксазольные соединения, и их применения для лечения различных состояний или нарушений, таких как острый панкреатит, и других состояний или нарушений, опосредованных КМО.

### Уровень техники

Кинуренинмонооксигеназа (КМО) представляет собой флавинадениндинуклеотид (FAD)-зависимую монооксигеназу, локализованную на внешней митохондриальной мембране. Известно, что КМО окисляет L-кинуренин (KYN) до 3-гидроксикинуренина (3-НК), что является частью главного пути катаболизма триптофана. Затем 3НК преобразуется до 3-гидроксиантраиловой кислоты и хинолиновой кислоты при помощи кинурениназы (KYNU) и 3-гидроксиантраилат-3,4-диоксигеназы (3-НААО).

КМО сильно экспрессируется в тканях, в том числе в печени, плаценте, почке [Alberati-Giani, FEBS Lett. 410:407-412 (1997)], эндотелиальных клетках и моноцитах, и в меньшей степени в микроглии и макрофагах головного мозга.

Повышенные уровни 3-НК и хинолиновой кислоты и пониженные уровни кинуреновой кислоты (KYNA), которая образуется из кинуренина по альтернативному пути, вовлечены в ряд заболеваний, включая болезнь Хантингтона, болезнь Паркинсона, болезнь Альцгеймера, амиотрофический латеральный склероз (ALS) [Amaral, Outeiro и др. Journal of Molecular Medicine, 2013, 91(6):705-713] и острый панкреатит [Mole, McFerran и др. British Journal of Surgery, 2008, 95:855-867]. Показано, что в ЦНС 3-НК и хинолиновая кислота являются нейротоксичными и KYNA оказывает нейрозащитные действия. Таким образом, ожидается, что в результате ингибирования окислительной активности КМО произойдет понижение уровней 3-НК и хинолиновой кислоты и повышение уровней KYNA и будет продемонстрирована польза при лечении этих заболеваний.

Имеется множество фактов, демонстрирующих, что метаболизм триптофана также меняется в ряду параметров при острых поражениях. Например, повышенные уровни кинуренина связывают с развитием сепсиса после травмы [Pellegrin, 2005, Logters, 2009], тогда как повышенные уровни кинуренина и 3-НК коррелируют с развитием поражения органа при остром панкреатите [Mole, McFerran и др. British Journal of Surgery, 2008, 95:855-867]. Это нарушение метаболизма триптофана частично объясняется индукцией индоламин-2,3-диоксигеназы (IDO, фермента, который конвертирует триптофан в N-формилкинуренин) как части воспалительного каскада, но развитие дисфункции органа, по-видимому, зависит от последующих метаболитов [Mole, McFerran и др. British Journal of Surgery, 2008, 95:855-867].

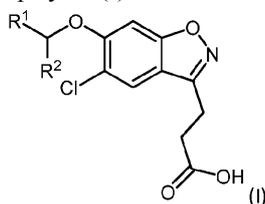
Острый панкреатит (AP) является следствием локального повреждения органа в результате таких факторов, как чрезмерное потребление алкоголя или желчные камни. Возникающая боль в животе является очень сильной, и пациенты неизменно попадают в отделение неотложной помощи сразу после начала приступа при повышении амилазы в сыворотке, используемой в качестве диагностической меры. В большинстве случаев заболевание является самоограничительным, и боль проходит за 24-36 ч. Однако у остальных 20-30% пациентов случается системная воспалительная реакция, результатом которой является быстрое прогрессирование дисфункции многих органов (MOD). Это ведет к длительному пребыванию в блоке интенсивной терапии (ICU), в среднем в течение 17 дней, с коэффициентом смертности выше 30%. Несмотря на такую высокую неудовлетворенную потребность и серьезность заболевания, не имеется доступных эффективных способов лечения, при том что текущий стандарт ухода является только поддерживающим.

В WO 2013/016488, WO 2011/091153, WO 2010/017132, WO 2010/017179, WO 2010/011302, WO 2008/022286 и WO 2008/022281 описаны ингибиторы КМО для направленного действия при нейродегенеративных нарушениях или заболеваниях. В EP1475385, EP1424333 описаны ингибиторы КМО для направленного действия при дегенеративных и воспалительных состояниях. Остается потребность в ингибиторах КМО для применения при лечении различных состояний или нарушений, опосредованных КМО, таких как острый панкреатит, и других состояний, связанных с синдромом системной воспалительной реакции (SIRS). В WO 2015/091647 раскрыты производные 5-хлорбензо[d]изоксазол-2(3H)-она как ингибиторы КМО.

Теперь обнаружен класс соединений, которые являются ингибиторами КМО. Ингибиторы КМО могут быть пригодны для лечения различных состояний или нарушений, таких как, например, острый панкреатит, и острых состояний, связанных с синдромом системной воспалительной реакции (SIRS).

### Сущность изобретения

Изобретение касается соединений формулы (I)



где  $R^1$  и  $R^2$  такие, как определено ниже, или их солей.

Некоторые соединения, как показано, являются ингибиторами КМО. Соединения, которые ингибируют КМО, могут быть пригодны для лечения различных нарушений, например, таких как острый панкреатит, хроническая болезнь почек, острое заболевание почек, острая почечная недостаточность, другие состояния, связанные с синдромом системной воспалительной реакции (SIRS), болезнь Хантингтона, болезнь Альцгеймера, спиноцеребеллярная атаксия, болезнь Паркинсона, комплекс СПИД-деменция, ВИЧ-инфекция, амилотрофический латеральный склероз (ALS), депрессия, шизофрения, сепсис, кардиогенный шок, тяжелая травма, острое повреждение легких, острый респираторный дистресс-синдром, острый холецистит, сильные ожоги, пневмония, обширные хирургические операции, ишемическая болезнь кишечника, тяжелое острое заболевание печени, тяжелая острая печеночная энцефалопатия или острая почечная недостаточность.

Таким образом, изобретение также касается способов лечения состояния или нарушения, опосредованного КМО, причем способы включают введение нуждающемуся в этом пациенту терапевтически эффективного количества соединения формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли.

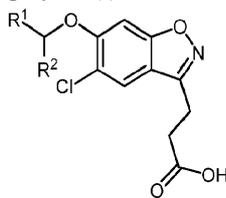
Изобретение также касается фармацевтической композиции, содержащей терапевтически эффективное количество соединения формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли и фармацевтически приемлемый наполнитель.

Изобретение также касается соединения формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли для применения при терапии.

Изобретение также касается применения соединения формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли в производстве лекарства для лечения нарушения или состояния, опосредованного КМО

#### Подробное описание изобретение

Первый аспект касается соединений формулы (I)



(I)

где  $R^1$  обозначает незамещенный гетероарил или гетероарил, замещенный метилом, этилом, атомом галогена или =O; и

$R^2$  обозначает H, метил или этил, или их солей.

В одном варианте осуществления  $R^1$  обозначает 5-членный гетероарил, содержащий один атом азота или один атом кислорода и дополнительно содержащий атом азота, или 6-членный гетероарил, содержащий один, два или три атома азота, где указанный гетероарил является незамещенным или замещен метилом, этилом, атомом галогена или =O.

В одном варианте осуществления  $R^1$  выбран из группы, включающей оксазол, пиразол, пиридин, пиридазин и пиримидин; где оксазол, пиразол, пиридин, пиридазин и пиримидин могут быть незамещенными или замещенными метилом, этилом, атомом галогена или =O.

В одном варианте осуществления  $R^1$  выбран из группы, включающей незамещенный оксазол и пиридин, пиридазин и пиримидин; где пиридин, пиридазин и пиримидин могут быть незамещенными или замещенными метилом, атомом галогена или =O.

В одном варианте осуществления  $R^1$  выбран из группы, включающей незамещенный оксазол, пиридин, пиридазин и пиримидин; где пиридин и пиримидин могут быть незамещенными или замещенными метилом, атомом галогена или =O, и пиридазин может быть незамещенным или замещенным метилом или =O.

В одном варианте осуществления  $R^1$  выбран из группы, включающей оксазол, пиридин, пиридазин и пиримидин; где оксазол, пиридин, пиридазин и пиримидин могут быть незамещенными или замещенными метилом, атомом галогена или =O.

В одном варианте осуществления  $R^1$  выбран из группы, включающей 2-оксазол, 3-оксазол, 3-пиразол, 2-пиридин, 3-пиридазин и 2-пиримидин; где 2-оксазол, 3-оксазол, 2-пиридин, 3-пиридазин и 2-пиримидин могут быть незамещенными или замещенными метилом, атомом галогена или =O и 3-пиразол может быть незамещенным или замещенным этилом.

В одном варианте осуществления  $R^1$  выбран из группы, включающей 2-оксазол, 3-пиразол, 2-пиридин, 3-пиридазин и 2-пиримидин; где 2-оксазол, 2-пиридин, 3-пиридазин и 2-пиримидин могут быть незамещенными или замещенными метилом, атомом галогена или =O.

В одном варианте осуществления  $R^1$  выбран из группы, включающей 2-оксазоллил, 5-оксазоллил, 3-пиразолил, 2-пиридил, 3-пиридазинил и 2-пиримидинил; где 2-оксазоллил может быть незамещенным или замещенным метилом или этилом, 5-оксазоллил может быть незамещенным или замещенным этилом, 3-пиразолил может быть незамещенным или замещенным этилом, 2-пиридил может быть незамещенным или замещенным метилом, этилом, атомом галогена или =O, 3-пиридазинил может быть незамещенным или замещенным метилом и 2-пиримидинил может быть незамещенным или замещенным метилом или атомом галогена.

В одном варианте осуществления  $R^1$  выбран из группы, включающей 2-оксазоллил, 2-пиридил, 3-пиридазинил и 2-пиримидинил; где 2-пиридил может быть незамещенным или замещенным метилом, атомом галогена или =O и 3-пиридазинил может быть незамещенным или замещенным метилом.

В одном варианте осуществления  $R^1$  выбран из группы, включающей 2-оксазоллил, 2-пиридил, 3-пиридазинил и 2-пиримидинил; где 2-пиридил может быть незамещенным или замещенным метилом или атомом галогена и 3-пиридазинил может быть незамещенным или замещенным метилом.

В одном варианте осуществления  $R^1$  выбран из группы, включающей 2-оксазоллил, 2-пиридил, 3-пиридазинил и 2-пиримидинил; где 2-пиридил может быть незамещенным или замещенным метилом, атомом хлора или атомом фтора и 3-пиридазинил может быть незамещенным или замещенным метилом.

В одном варианте осуществления  $R^1$  выбран из группы, включающей 2-оксазоллил, 2-пиридил, 5-метил-2-пиридил, 5-хлор-2-пиридил, 5-фтор-2-пиридил, 3-пиридазинил, 6-метил-3-пиридазинил, 5-этил-2-пиридил, 6-этил-2-пиридил, 5-хлор-2-пиримидинил, 5-метил-2-пиримидинил, 2-метил-1,3-оксазол-5-ил, 4-этил-1,3-оксазол-2-ил, 1-этил-1H-пиразол-3-ил, 5-хлор-2-пиримидинил и 2-пиримидинил.

В одном варианте осуществления  $R^1$  выбран из группы, включающей 2-оксазоллил, 2-пиридил, 5-метил-2-пиридил, 5-хлор-2-пиридил, 5-фтор-2-пиридил, 3-пиридазинил, 6-метил-3-пиридазинил и 2-пиримидинил.

В одном варианте осуществления  $R^1$  обозначает незамещенный или замещенный пиридил.

В одном варианте осуществления  $R^1$  обозначает 2-пиридил.

В одном варианте осуществления  $R^1$  обозначает незамещенный или замещенный пиридазинил.

В одном варианте осуществления  $R^1$  обозначает замещенный пиридазинил.

В одном варианте осуществления  $R^1$  обозначает метилпиридазинил.

В одном варианте осуществления  $R^1$  обозначает 6-метилпиридазин-3-ил.

В одном варианте осуществления  $R^2$  обозначает H.

В одном варианте осуществления  $R^2$  обозначает метил.

В одном варианте осуществления  $R^1$  обозначает 2-пиридил и  $R^2$  обозначает метил.

В одном варианте осуществления  $R^1$  обозначает 6-метилпиридазин-3-ил и  $R^2$  обозначает метил.

В одном варианте осуществления соединение формулы (I) выбрано из списка, включающего следующие соединения:

- 3- (5-хлор-6- (1- (пиридин-2-ил) этокси) бензо [d] изоксазол-3-ил) пропионовая кислота;
- 3- (5-хлор-6- (пиридин-2-илметокси) бензо [d] изоксазол-3-ил) пропионовая кислота;
- 3- (5-хлор-6- (1- (5-метилпиридин-2-ил) этокси) бензо [d] изоксазол-3-ил) пропионовая кислота;
- 3- (5-хлор-6- ( (5-фторпиридин-2-ил) метокси) бензо [d] изоксазол-3-ил) пропионовая кислота;
- 3- (5-хлор-6- ( (5-хлорпиридин-2-ил) метокси) бензо [d] изоксазол-3-ил) пропионовая кислота;
- 3- (5-хлор-6- ( (5-метилпиридин-2-ил) метокси) бензо [d] изоксазол-3-ил) пропионовая кислота;
- 3- (5-хлор-6- (1- (оксазол-2-ил) этокси) бензо [d] изоксазол-3-ил) пропионовая кислота;
- 3- (5-хлор-6- (1- (5-фторпиридин-2-ил) этокси) бензо [d] изоксазол-3-ил) пропионовая кислота;
- 3- (5-хлор-6- (пиридазин-3-илметокси) бензо [d] изоксазол-3-ил) пропионовая кислота;
- 3- (5-хлор-6- (1- (пиримидин-2-ил) этокси) бензо [d] изоксазол-3-ил) пропионовая кислота;
- 3- (5-хлор-6- (1- (5-хлорпиридин-2-ил) пропоксид) бензо [d] изоксазол-3-ил) пропионовая кислота;
- 3- (5-хлор-6- ( (6-метилпиридазин-3-ил) метокси) бензо [d] изоксазол-3-ил) пропионовая кислота;
- 3- (5-хлор-6- (1- (5-хлорпиридин-2-ил) этокси) бензо [d] изоксазол-3-ил) пропионовая кислота;
- 3- (5-хлор-6- (1- (6-метилпиридазин-3-ил) этокси) бензо [d] изоксазол-3-ил) пропионовая кислота;
- 3- (5-хлор-6- (1- (пиридазин-3-ил) этокси) бензо [d] изоксазол-3-ил) пропионовая кислота;
- 3- (5-хлор-6- (1- (5-метилпиридин-2-ил) пропоксид) бензо [d] изоксазол-3-ил) пропионовая кислота;
- 3- (5-хлор-6- (1- (пиридин-2-ил) пропоксид) бензо [d] изоксазол-3-ил) пропионовая кислота

или их соли.

В одном варианте осуществления соединение формулы (I) выбрано из списка, включающего следующие соединения:

3-{5-хлор-6-[1-(5-этилпиридин-2-ил)этокси]-1,2-бензоксазол-3-ил}пропионовая кислота;

3-{5-хлор-6-[1-(6-этилпиридин-2-ил)этокси]-1,2-бензоксазол-3-ил}пропионовая кислота;

3-{5-хлор-6-[ (5-хлорпиримидин-2-ил) метокси]-1,2-бензоксазол-3-ил}пропионовая кислота;

3-{5-хлор-6-[ (5-метилпиримидин-2-ил) метокси]-1,2-бензоксазол-3-ил}пропионовая кислота;

3-{5-хлор-6-[1-(2-метил-1,3-оксазол-5-ил)этокси]-1,2-бензоксазол-3-ил}пропионовая кислота;

3-{5-хлор-6-[1-(5-хлорпиримидин-2-ил)этокси]-1,2-бензоксазол-3-ил}пропионовая кислота;

3-{5-хлор-6-[1-(5-метилпиримидин-2-ил)этокси]-1,2-бензоксазол-3-ил}пропионовая кислота;

3-{5-хлор-6-[1-(4-этил-1,3-оксазол-2-ил)этокси]-1,2-бензоксазол-3-ил}пропионовая кислота;

3-{5-хлор-6-[1-(пиримидин-2-ил)пропокси]-1,2-бензоксазол-3-ил}пропионовая кислота;

3-{5-хлор-6-[1-(пиридазин-3-ил)пропокси]-1,2-бензоксазол-3-ил}пропионовая кислота;

3-{5-хлор-6-[1-(6-метилпиридазин-3-ил)пропокси]-1,2-бензоксазол-3-ил}пропионовая кислота;

3-{5-хлор-6-[1-(5-метилпиримидин-2-ил)пропокси]-1,2-бензоксазол-3-ил}пропионовая кислота;

3-{5-хлор-6-[1-(5-хлорпиримидин-2-ил)пропокси]-1,2-бензоксазол-3-ил}пропионовая кислота и

3-(5-хлор-6-(1-(1-этил-1H-пиразол-3-ил)этокси)бензо[d]изоксазол-3-ил)пропионовая кислота

или их соли.

В одном варианте осуществления соединения формулы (I) выбрано из списка, включающего следующие соединения:

- 3- (5-хлор-6- (1- (пиридин-2-ил) этокси) бензо [d] изоксазол-3-ил) пропионовая кислота;
- 3- (5-хлор-6- (пиридин-2-илметокси) бензо [d] изоксазол-3-ил) пропионовая кислота;
- 3- (5-хлор-6- (1- (5-метилпиридин-2-ил) этокси) бензо [d] изоксазол-3-ил) пропионовая кислота;
- 3- (5-хлор-6- ( (5-фторпиридин-2-ил) метокси) бензо [d] изоксазол-3-ил) пропионовая кислота;
- 3- (5-хлор-6- ( (5-хлорпиридин-2-ил) метокси) бензо [d] изоксазол-3-ил) пропионовая кислота;
- 3- (5-хлор-6- ( (5-метилпиридин-2-ил) метокси) бензо [d] изоксазол-3-ил) пропионовая кислота;
- 3- (5-хлор-6- (1- (оксазол-2-ил) этокси) бензо [d] изоксазол-3-ил) пропионовая кислота;
- 3- (5-хлор-6- (1- (5-фторпиридин-2-ил) этокси) бензо [d] изоксазол-3-ил) пропионовая кислота;
- 3- (5-хлор-6- (пиридазин-3-илметокси) бензо [d] изоксазол-3-ил) пропионовая кислота;
- 3- (5-хлор-6- (1- (пиримидин-2-ил) этокси) бензо [d] изоксазол-3-ил) пропионовая кислота;
- 3- (5-хлор-6- (1- (5-хлорпиридин-2-ил) пропокси) бензо [d] изоксазол-3-ил) пропионовая кислота;
- 3- (5-хлор-6- ( (6-метилпиридазин-3-ил) метокси) бензо [d] изоксазол-3-ил) пропионовая кислота;
- 3- (5-хлор-6- (1- (5-хлорпиридин-2-ил) этокси) бензо [d] изоксазол-3-ил) пропионовая кислота;
- 3- (5-хлор-6- (1- (6-метилпиридазин-3-ил) этокси) бензо [d] изоксазол-3-ил) пропионовая кислота;
- 3- (5-хлор-6- (1- (пиридазин-3-ил) этокси) бензо [d] изоксазол-3-

ил) пропионовая кислота;  
 3-(5-хлор-6-(1-(5-метилпиридин-2-ил) пропоксид)бензо[d]изоксазол-3-ил) пропионовая кислота;  
 3-(5-хлор-6-(1-(пиридин-2-ил) пропоксид)бензо[d]изоксазол-3-ил) пропионовая кислота;  
 3-(5-хлор-6-(1-(5-этилпиридин-2-ил) этокси)-1,2-бензоксазол-3-ил) пропионовая кислота;  
 3-(5-хлор-6-(1-(6-этилпиридин-2-ил) этокси)-1,2-бензоксазол-3-ил) пропионовая кислота;  
 3-(5-хлор-6-(5-хлорпиримидин-2-ил) метокси)-1,2-бензоксазол-3-ил) пропионовая кислота;  
 3-(5-хлор-6-(5-метилпиримидин-2-ил) метокси)-1,2-бензоксазол-3-ил) пропионовая кислота;  
 3-(5-хлор-6-(1-(2-метил-1,3-оксазол-5-ил) этокси)-1,2-бензоксазол-3-ил) пропионовая кислота;  
 3-(5-хлор-6-(1-(5-хлорпиримидин-2-ил) этокси)-1,2-бензоксазол-3-ил) пропионовая кислота;  
 3-(5-хлор-6-(1-(5-метилпиримидин-2-ил) этокси)-1,2-бензоксазол-3-ил) пропионовая кислота;  
 3-(5-хлор-6-(1-(4-этил-1,3-оксазол-2-ил) этокси)-1,2-бензоксазол-3-ил) пропионовая кислота;  
 3-(5-хлор-6-(1-(пиримидин-2-ил) пропоксид)-1,2-бензоксазол-3-ил) пропионовая кислота;  
 3-(5-хлор-6-(1-(пиридазин-3-ил) пропоксид)-1,2-бензоксазол-3-ил) пропионовая кислота;  
 3-(5-хлор-6-(1-(6-метилпиридазин-3-ил) пропоксид)-1,2-бензоксазол-3-ил) пропионовая кислота;  
 3-(5-хлор-6-(1-(5-метилпиримидин-2-ил) пропоксид)-1,2-бензоксазол-3-ил) пропионовая кислота;  
 3-(5-хлор-6-(1-(5-хлорпиримидин-2-ил) пропоксид)-1,2-бензоксазол-3-ил) пропионовая кислота;  
 3-(5-хлор-6-(1-(1-этил-1H-пиразол-3-ил) этокси)бензо[d]изоксазол-3-ил) пропионовая кислота;  
 3-(5-хлор-6-(1-(3-фторпиридин-2-ил) этокси)-1,2-бензоксазол-3-ил) пропионовая кислота

или их соли.

В одном варианте осуществления соединения формулы (I) выбрано из списка, включающего следующие соединения:

- (R) -3- (5-хлор-6- (1- (пиридин-2-ил) этокси) бензо [d] изоксазол-3-ил) пропионовая кислота;
- 3- (5-хлор-6- (пиридин-2-илметокси) бензо [d] изоксазол-3-ил) пропионовая кислота;
- (R) -3- (5-хлор-6- (1- (5-метилпиридин-2-ил) этокси) бензо [d] изоксазол-3-ил) пропионовая кислота;
- (S) -3- (5-хлор-6- (1- (5-метилпиридин-2-ил) этокси) бензо [d] изоксазол-3-ил) пропионовая кислота;
- 3- (5-хлор-6- (1- (пиридин-2-ил) этокси) бензо [d] изоксазол-3-ил) пропионовая кислота (рацемическая);
- 3- (5-хлор-6- ( (5-фторпиридин-2-ил) метокси) бензо [d] изоксазол-3-ил) пропионовая кислота;
- диол 3- (5-хлор-6- ( (5-хлорпиридин-2-ил) метокси) бензо [d] изоксазол-3-ил) пропионовая кислота;
- 3- (5-хлор-6- ( (5-метилпиридин-2-ил) метокси) бензо [d] изоксазол-3-ил) пропионовая кислота;
- (R) -3- (5-хлор-6- (1- (оксазол-2-ил) этокси) бензо [d] изоксазол-3-ил) пропионовая кислота;
- (S) -3- (5-хлор-6- (1- (оксазол-2-ил) этокси) бензо [d] изоксазол-3-ил) пропионовая кислота;
- (R) -3- (5-хлор-6- (1- (5-фторпиридин-2-ил) этокси) бензо [d] изоксазол-3-ил) пропионовая кислота;
- (S) -3- (5-хлор-6- (1- (5-фторпиридин-2-ил) этокси) бензо [d] изоксазол-3-ил) пропионовая кислота;
- 3- (5-хлор-6- (пиридазин-3-илметокси) бензо [d] изоксазол-3-ил) пропионовая кислота;
- (R) -3- (5-хлор-6- (1- (пиримидин-2-ил) этокси) бензо [d] изоксазол-3-ил) пропионовая кислота;
- (S) -3- (5-хлор-6- (1- (пиримидин-2-ил) этокси) бензо [d] изоксазол-3-ил) пропионовая кислота;
- (R) -3- (5-хлор-6- (1- (5-хлорпиридин-2-ил) этокси) бензо [d] изоксазол-3-ил) пропионовая кислота;
- 3- (5-хлор-6- ( (6-метилпиридазин-3-ил) метокси) бензо [d] изоксазол-3-ил) пропионовая кислота;
- (S) -3- (5-хлор-6- (1- (5-хлорпиридин-2-ил) этокси) бензо [d] изоксазол-3-ил) пропионовая кислота;

ил) этокси бензо [d]изоксазол-3-ил) пропионовая кислота;  
 (R) -3- (5-хлор-6- (1- (6-метилпиридазин-3-  
 ил) этокси бензо [d]изоксазол-3-ил) пропионовая кислота;  
 (S) -3- (5-хлор-6- (1- (6-метилпиридазин-3-  
 ил) этокси бензо [d]изоксазол-3-ил) пропионовая кислота;  
 (R) -3- (5-хлор-6- (1- (пиридазин-3-  
 ил) этокси бензо [d]изоксазол-3-ил) пропионовая кислота;  
 (S) -3- (5-хлор-6- (1- (пиридазин-3-  
 ил) этокси бензо [d]изоксазол-3-ил) пропионовая кислота;  
 (R) -3- (5-хлор-6- (1- (5-метилпиридин-2-  
 ил) пропокси бензо [d]изоксазол-3-ил) пропионовая кислота;  
 (S) -3- (5-хлор-6- (1- (5-метилпиридин-2-  
 ил) пропокси бензо [d]изоксазол-3-ил) пропионовая кислота;  
 (R) -3- (5-хлор-6- (1- (пиридин-2-  
 ил) пропокси бензо [d]изоксазол-3-ил) пропионовая кислота;  
 (S) -3- (5-хлор-6- (1- (пиридин-2-  
 ил) пропокси бензо [d]изоксазол-3-ил) пропионовая кислота;  
 (R) -3- (5-хлор-6- (1- (5-хлорпиридин-2-  
 ил) пропокси бензо [d]изоксазол-3-ил) пропионовая кислота и  
 (S) -3- (5-хлор-6- (1- (5-хлорпиридин-2-  
 ил) пропокси бензо [d]изоксазол-3-ил) пропионовая кислота

или их соли.

В одном варианте осуществления соединение формулы (I) выбрано из списка, включающего следующие соединения:

(R) -3- {5-хлор-6- [1- (5-этилпиридин-2-ил) этокси] -1, 2-  
 бензоксазол-3-ил} пропионовая кислота;  
 (S) -3- {5-хлор-6- [1- (5-этилпиридин-2-ил) этокси] -1, 2-  
 бензоксазол-3-ил} пропионовая кислота;  
 (R) -3- {5-хлор-6- [1- (6-этилпиридин-2-ил) этокси] -1, 2-  
 бензоксазол-3-ил} пропионовая кислота;  
 (S) -3- {5-хлор-6- [1- (6-этилпиридин-2-ил) этокси] -1, 2-  
 бензоксазол-3-ил} пропионовая кислота;  
 3- {5-хлор-6- [ (5-хлорпиримидин-2-ил) метокси] -1, 2-  
 бензоксазол-3-ил} пропионовая кислота;  
 3- {5-хлор-6- [ (5-метилпиримидин-2-ил) метокси] -1, 2-  
 бензоксазол-3-ил} пропионовая кислота;

(R)-3-{5-хлор-6-[1-(2-метил-1,3-оксазол-5-ил)этокси]-1,2-бензоксазол-3-ил}пропионовая кислота;

(S)-3-{5-хлор-6-[1-(2-метил-1,3-оксазол-5-ил)этокси]-1,2-бензоксазол-3-ил}пропионовая кислота;

(R)-3-{5-хлор-6-[1-(5-хлорпиримидин-2-ил)этокси]-1,2-бензоксазол-3-ил}пропионовая кислота;

(S)-3-{5-хлор-6-[1-(5-хлорпиримидин-2-ил)этокси]-1,2-бензоксазол-3-ил}пропионовая кислота;

(R)-3-{5-хлор-6-[1-(5-метилпиримидин-2-ил)этокси]-1,2-бензоксазол-3-ил}пропионовая кислота;

(S)-3-{5-хлор-6-[1-(5-метилпиримидин-2-ил)этокси]-1,2-бензоксазол-3-ил}пропионовая кислота;

(R)-3-{5-хлор-6-[1-(4-этил-1,3-оксазол-2-ил)этокси]-1,2-бензоксазол-3-ил}пропионовая кислота;

(S)-3-{5-хлор-6-[1-(4-этил-1,3-оксазол-2-ил)этокси]-1,2-бензоксазол-3-ил}пропионовая кислота;

(R)-3-{5-хлор-6-[1-(пиримидин-2-ил)пропокси]-1,2-бензоксазол-3-ил}пропионовая кислота;

(S)-3-{5-хлор-6-[1-(пиримидин-2-ил)пропокси]-1,2-бензоксазол-3-ил}пропионовая кислота;

(R)-3-{5-хлор-6-[1-(пиридазин-3-ил)пропокси]-1,2-бензоксазол-3-ил}пропионовая кислота;

(S)-3-{5-хлор-6-[1-(пиридазин-3-ил)пропокси]-1,2-бензоксазол-3-ил}пропионовая кислота;

(R)-3-{5-хлор-6-[1-(6-метилпиридазин-3-ил)пропокси]-1,2-бензоксазол-3-ил}пропионовая кислота;

(S)-3-{5-хлор-6-[1-(6-метилпиридазин-3-ил)пропокси]-1,2-бензоксазол-3-ил}пропионовая кислота;

(R)-3-{5-хлор-6-[1-(5-метилпиримидин-2-ил)пропокси]-1,2-бензоксазол-3-ил}пропионовая кислота;

(S)-3-{5-хлор-6-[1-(5-метилпиримидин-2-ил)пропокси]-1,2-бензоксазол-3-ил}пропионовая кислота;

(R)-3-{5-хлор-6-[1-(5-хлорпиримидин-2-ил)пропокси]-1,2-бензоксазол-3-ил}пропионовая кислота;

(S)-3-{5-хлор-6-[1-(5-хлорпиримидин-2-ил)пропокси]-1,2-бензоксазол-3-ил}пропионовая кислота;

(R)-3-(5-хлор-6-(1-(1-этил-1H-пиразол-3-ил)этокси)бензо[d]изоксазол-3-ил)пропионовая кислота; и

(S)-3-(5-хлор-6-(1-(1-этил-1H-пиразол-3-ил)этокси)бензо[d]изоксазол-3-ил)пропионовая кислота

или их соли.

В одном варианте осуществления соединение формулы (I) выбрано из списка, включающего следующие соединения:

- (R) -3- (5-хлор-6- (1- (пиридин-2-ил) этокси) бензо [d] изоксазол-3-ил) пропионовая кислота;
- 3- (5-хлор-6- (пиридин-2-илметокси) бензо [d] изоксазол-3-ил) пропионовая кислота;
- (R) -3- (5-хлор-6- (1- (5-метилпиридин-2-ил) этокси) бензо [d] изоксазол-3-ил) пропионовая кислота;
- (S) -3- (5-хлор-6- (1- (5-метилпиридин-2-ил) этокси) бензо [d] изоксазол-3-ил) пропионовая кислота;
- 3- (5-хлор-6- (1- (пиридин-2-ил) этокси) бензо [d] изоксазол-3-ил) пропионовая кислота (рацемическая);
- 3- (5-хлор-6- ( (5-фторпиридин-2-ил) метокси) бензо [d] изоксазол-3-ил) пропионовая кислота;
- диол 3- (5-хлор-6- ( (5-хлорпиридин-2-ил) метокси) бензо [d] изоксазол-3-ил) пропионовая кислота;
- 3- (5-хлор-6- ( (5-метилпиридин-2-ил) метокси) бензо [d] изоксазол-3-ил) пропионовая кислота;
- (R) -3- (5-хлор-6- (1- (оксазол-2-ил) этокси) бензо [d] изоксазол-3-ил) пропионовая кислота;
- (S) -3- (5-хлор-6- (1- (оксазол-2-ил) этокси) бензо [d] изоксазол-3-ил) пропионовая кислота;
- (R) -3- (5-хлор-6- (1- (5-фторпиридин-2-ил) этокси) бензо [d] изоксазол-3-ил) пропионовая кислота;
- (S) -3- (5-хлор-6- (1- (5-фторпиридин-2-ил) этокси) бензо [d] изоксазол-3-ил) пропионовая кислота;
- 3- (5-хлор-6- (пиридазин-3-илметокси) бензо [d] изоксазол-3-ил) пропионовая кислота;
- (R) -3- (5-хлор-6- (1- (пиримидин-2-ил) этокси) бензо [d] изоксазол-3-ил) пропионовая кислота;
- (S) -3- (5-хлор-6- (1- (пиримидин-2-ил) этокси) бензо [d] изоксазол-3-ил) пропионовая кислота;

ил) этокси) бензо [d] изоксазол-3-ил) пропионовая кислота;  
 (R) -3- (5-хлор-6- (1- (5-хлорпиридин-2-  
 ил) этокси) бензо [d] изоксазол-3-ил) пропионовая кислота;  
 3- (5-хлор-6- ( (6-метилпиридазин-3-  
 ил) метокси) бензо [d] изоксазол-3-ил) пропионовая кислота;  
 (S) -3- (5-хлор-6- (1- (5-хлорпиридин-2-  
 ил) этокси) бензо [d] изоксазол-3-ил) пропионовая кислота;  
 (R) -3- (5-хлор-6- (1- (6-метилпиридазин-3-  
 ил) этокси) бензо [d] изоксазол-3-ил) пропионовая кислота;  
 (S) -3- (5-хлор-6- (1- (6-метилпиридазин-3-  
 ил) этокси) бензо [d] изоксазол-3-ил) пропионовая кислота;  
 (R) -3- (5-хлор-6- (1- (пиридазин-3-  
 ил) этокси) бензо [d] изоксазол-3-ил) пропионовая кислота;  
 (S) -3- (5-хлор-6- (1- (пиридазин-3-  
 ил) этокси) бензо [d] изоксазол-3-ил) пропионовая кислота;  
 (R) -3- (5-хлор-6- (1- (5-метилпиридин-2-  
 ил) пропокси) бензо [d] изоксазол-3-ил) пропионовая кислота;  
 (S) -3- (5-хлор-6- (1- (5-метилпиридин-2-  
 ил) пропокси) бензо [d] изоксазол-3-ил) пропионовая кислота;  
 (R) -3- (5-хлор-6- (1- (пиридин-2-  
 ил) пропокси) бензо [d] изоксазол-3-ил) пропионовая кислота;  
 (S) -3- (5-хлор-6- (1- (пиридин-2-  
 ил) пропокси) бензо [d] изоксазол-3-ил) пропионовая кислота;  
 (R) -3- (5-хлор-6- (1- (5-хлорпиридин-2-  
 ил) пропокси) бензо [d] изоксазол-3-ил) пропионовая кислота и  
 (S) -3- (5-хлор-6- (1- (5-хлорпиридин-2-  
 ил) пропокси) бензо [d] изоксазол-3-ил) пропионовая кислота;  
 (R) -3- {5-хлор-6- [1- (5-этилпиридин-2-ил) этокси] -1, 2-  
 бензоксазол-3-ил) пропионовая кислота;  
 (S) -3- {5-хлор-6- [1- (5-этилпиридин-2-ил) этокси] -1, 2-  
 бензоксазол-3-ил) пропионовая кислота;  
 (R) -3- {5-хлор-6- [1- (6-этилпиридин-2-ил) этокси] -1, 2-  
 бензоксазол-3-ил) пропионовая кислота;  
 (S) -3- {5-хлор-6- [1- (6-этилпиридин-2-ил) этокси] -1, 2-  
 бензоксазол-3-ил) пропионовая кислота;  
 3- {5-хлор-6- [ (5-хлорпиримидин-2-ил) метокси] -1, 2-

бензоксазол-3-ил}пропионовая кислота;  
 3-{5-хлор-6-[ (5-метилпиримидин-2-ил) метокси]-1,2-  
 бензоксазол-3-ил}пропионовая кислота;  
 (R)-3-{5-хлор-6-[1-(2-метил-1,3-оксазол-5-ил) этокси]-1,2-  
 бензоксазол-3-ил}пропионовая кислота;  
 (S)-3-{5-хлор-6-[1-(2-метил-1,3-оксазол-5-ил) этокси]-1,2-  
 бензоксазол-3-ил}пропионовая кислота;  
 (R)-3-{5-хлор-6-[1-(5-хлорпиримидин-2-ил) этокси]-1,2-  
 бензоксазол-3-ил}пропионовая кислота;  
 (S)-3-{5-хлор-6-[1-(5-хлорпиримидин-2-ил) этокси]-1,2-  
 бензоксазол-3-ил}пропионовая кислота;  
 (R)-3-{5-хлор-6-[1-(5-метилпиримидин-2-ил) этокси]-1,2-  
 бензоксазол-3-ил}пропионовая кислота;  
 (S)-3-{5-хлор-6-[1-(5-метилпиримидин-2-ил) этокси]-1,2-  
 бензоксазол-3-ил}пропионовая кислота;  
 (R)-3-{5-хлор-6-[1-(4-этил-1,3-оксазол-2-ил) этокси]-1,2-  
 бензоксазол-3-ил}пропионовая кислота;  
 (S)-3-{5-хлор-6-[1-(4-этил-1,3-оксазол-2-ил) этокси]-1,2-  
 бензоксазол-3-ил}пропионовая кислота;  
 (R)-3-{5-хлор-6-[1-(пиримидин-2-ил) пропокси]-1,2-  
 бензоксазол-3-ил}пропионовая кислота;  
 (S)-3-{5-хлор-6-[1-(пиримидин-2-ил) пропокси]-1,2-  
 бензоксазол-3-ил}пропионовая кислота;  
 (R)-3-{5-хлор-6-[1-(пиридазин-3-ил) пропокси]-1,2-  
 бензоксазол-3-ил}пропионовая кислота;  
 (S)-3-{5-хлор-6-[1-(пиридазин-3-ил) пропокси]-1,2-  
 бензоксазол-3-ил}пропионовая кислота;  
 (R)-3-{5-хлор-6-[1-(6-метилпиридазин-3-ил) пропокси]-1,2-  
 бензоксазол-3-ил}пропионовая кислота;  
 (S)-3-{5-хлор-6-[1-(6-метилпиридазин-3-ил) пропокси]-1,2-  
 бензоксазол-3-ил}пропионовая кислота;  
 (R)-3-{5-хлор-6-[1-(5-метилпиримидин-2-ил) пропокси]-1,2-  
 бензоксазол-3-ил}пропионовая кислота;  
 (S)-3-{5-хлор-6-[1-(5-метилпиримидин-2-ил) пропокси]-1,2-  
 бензоксазол-3-ил}пропионовая кислота;  
 (R)-3-{5-хлор-6-[1-(5-хлорпиримидин-2-ил) пропокси]-1,2-  
 бензоксазол-3-ил}пропионовая кислота;  
 (S)-3-{5-хлор-6-[1-(5-хлорпиримидин-2-ил) пропокси]-1,2-  
 бензоксазол-3-ил}пропионовая кислота;  
 (R)-3-(5-хлор-6-(1-(1-этил-1H-пиразол-3-  
 ил) этокси) бензо[d]изоксазол-3-ил) пропионовая кислота;  
 (S)-3-(5-хлор-6-(1-(1-этил-1H-пиразол-3-  
 ил) этокси) бензо[d]изоксазол-3-ил) пропионовая кислота и  
 3-{5-хлор-6-[ (1R)-1-(3-фторпиримидин-2-ил) этокси]-1,2-  
 бензоксазол-3-ил}пропионовая кислота

или их соли.

В одном варианте осуществления соединения формулы (I) выбрано из списка, включающего следующие соединения:

- (R) -3- (5-хлор-6- (1- (пиридин-2-ил) этокси) бензо [d] изоксазол-3-ил) пропионовая кислота;
- 3- (5-хлор-6- (пиридин-2-илметокси) бензо [d] изоксазол-3-ил) пропионовая кислота;
- (R) -3- (5-хлор-6- (1- (5-метилпиридин-2-ил) этокси) бензо [d] изоксазол-3-ил) пропионовая кислота;
- (S) -3- (5-хлор-6- (1- (5-метилпиридин-2-ил) этокси) бензо [d] изоксазол-3-ил) пропионовая кислота;
- 3- (5-хлор-6- (1- (пиридин-2-ил) этокси) бензо [d] изоксазол-3-ил) пропионовая кислота (рацемическая);
- 3- (5-хлор-6- ( (5-фторпиридин-2-ил) метокси) бензо [d] изоксазол-3-ил) пропионовая кислота;
- диола 3- (5-хлор-6- ( (5-хлорпиридин-2-ил) метокси) бензо [d] изоксазол-3-ил) пропионовая кислота;
- 3- (5-хлор-6- ( (5-метилпиридин-2-ил) метокси) бензо [d] изоксазол-3-ил) пропионовая кислота;
- (R) -3- (5-хлор-6- (1- (оксазол-2-ил) этокси) бензо [d] изоксазол-3-ил) пропионовая кислота;
- (S) -3- (5-хлор-6- (1- (оксазол-2-ил) этокси) бензо [d] изоксазол-3-ил) пропионовая кислота;
- (R) -3- (5-хлор-6- (1- (5-фторпиридин-2-ил) этокси) бензо [d] изоксазол-3-ил) пропионовая кислота;
- (S) -3- (5-хлор-6- (1- (5-фторпиридин-2-ил) этокси) бензо [d] изоксазол-3-ил) пропионовая кислота;
- 3- (5-хлор-6- (пиридазин-3-илметокси) бензо [d] изоксазол-3-

ил) пропионовая кислота;  
 (R) -3- (5-хлор-6- (1- (пиримидин-2-  
 ил) этокси) бензо [d] изоксазол-3-ил) пропионовая кислота;  
 (S) -3- (5-хлор-6- (1- (пиримидин-2-  
 ил) этокси) бензо [d] изоксазол-3-ил) пропионовая кислота;  
 (R) -3- (5-хлор-6- (1- (5-хлорпиридин-2-  
 ил) этокси) бензо [d] изоксазол-3-ил) пропионовая кислота;  
 3- (5-хлор-6- ( (6-метилпиридазин-3-  
 ил) метокси) бензо [d] изоксазол-3-ил) пропионовая кислота;  
 (S) -3- (5-хлор-6- (1- (5-хлорпиридин-2-  
 ил) этокси) бензо [d] изоксазол-3-ил) пропионовая кислота;  
 (R) -3- (5-хлор-6- (1- (6-метилпиридазин-3-  
 ил) этокси) бензо [d] изоксазол-3-ил) пропионовая кислота;  
 (S) -3- (5-хлор-6- (1- (6-метилпиридазин-3-  
 ил) этокси) бензо [d] изоксазол-3-ил) пропионовая кислота;  
 (R) -3- (5-хлор-6- (1- (пиридазин-3-  
 ил) этокси) бензо [d] изоксазол-3-ил) пропионовая кислота;  
 (S) -3- (5-хлор-6- (1- (пиридазин-3-  
 ил) этокси) бензо [d] изоксазол-3-ил) пропионовая кислота;  
 (R) -3- (5-хлор-6- (1- (5-метилпиридин-2-  
 ил) пропокси) бензо [d] изоксазол-3-ил) пропионовая кислота;  
 (S) -3- (5-хлор-6- (1- (5-метилпиридин-2-  
 ил) пропокси) бензо [d] изоксазол-3-ил) пропионовая кислота;  
 (R) -3- (5-хлор-6- (1- (пиридин-2-  
 ил) пропокси) бензо [d] изоксазол-3-ил) пропионовая кислота;  
 (S) -3- (5-хлор-6- (1- (пиридин-2-  
 ил) пропокси) бензо [d] изоксазол-3-ил) пропионовая кислота;  
 (R) -3- (5-хлор-6- (1- (5-хлорпиридин-2-  
 ил) пропокси) бензо [d] изоксазол-3-ил) пропионовая кислота и  
 (S) -3- (5-хлор-6- (1- (5-хлорпиридин-2-  
 ил) пропокси) бензо [d] изоксазол-3-ил) пропионовая кислота  
 или их фармацевтически приемлемые соли.

В одном варианте осуществления соединения формулы (I) выбрано из списка, включающего следующие соединения:

- (R) -3-{5-хлор-6-[1-(5-этилпиридин-2-ил)этокси]-1,2-бензоксазол-3-ил}пропионовая кислота;
- (S) -3-{5-хлор-6-[1-(5-этилпиридин-2-ил)этокси]-1,2-бензоксазол-3-ил}пропионовая кислота;
- (R) -3-{5-хлор-6-[1-(6-этилпиридин-2-ил)этокси]-1,2-бензоксазол-3-ил}пропионовая кислота;
- (S) -3-{5-хлор-6-[1-(6-этилпиридин-2-ил)этокси]-1,2-бензоксазол-3-ил}пропионовая кислота;
- 3-{5-хлор-6-[5-хлорпиримидин-2-ил]метокси}-1,2-бензоксазол-3-ил}пропионовая кислота;
- 3-{5-хлор-6-[5-метилпиримидин-2-ил]метокси}-1,2-бензоксазол-3-ил}пропионовая кислота;
- (R) -3-{5-хлор-6-[1-(2-метил-1,3-оксазол-5-ил)этокси]-1,2-бензоксазол-3-ил}пропионовая кислота;
- (S) -3-{5-хлор-6-[1-(2-метил-1,3-оксазол-5-ил)этокси]-1,2-бензоксазол-3-ил}пропионовая кислота;
- (R) -3-{5-хлор-6-[1-(5-хлорпиримидин-2-ил)этокси]-1,2-бензоксазол-3-ил}пропионовая кислота;
- (S) -3-{5-хлор-6-[1-(5-хлорпиримидин-2-ил)этокси]-1,2-бензоксазол-3-ил}пропионовая кислота;
- (R) -3-{5-хлор-6-[1-(5-метилпиримидин-2-ил)этокси]-1,2-бензоксазол-3-ил}пропионовая кислота;
- (S) -3-{5-хлор-6-[1-(5-метилпиримидин-2-ил)этокси]-1,2-бензоксазол-3-ил}пропионовая кислота;
- (R) -3-{5-хлор-6-[1-(4-этил-1,3-оксазол-2-ил)этокси]-1,2-бензоксазол-3-ил}пропионовая кислота;
- (S) -3-{5-хлор-6-[1-(4-этил-1,3-оксазол-2-ил)этокси]-1,2-бензоксазол-3-ил}пропионовая кислота;
- (R) -3-{5-хлор-6-[1-(пиримидин-2-ил)пропокси]-1,2-бензоксазол-3-ил}пропионовая кислота;
- (S) -3-{5-хлор-6-[1-(пиримидин-2-ил)пропокси]-1,2-бензоксазол-3-ил}пропионовая кислота;
- (R) -3-{5-хлор-6-[1-(пиридазин-3-ил)пропокси]-1,2-бензоксазол-3-ил}пропионовая кислота;
- (S) -3-{5-хлор-6-[1-(пиридазин-3-ил)пропокси]-1,2-бензоксазол-3-ил}пропионовая кислота;
- (R) -3-{5-хлор-6-[1-(6-метилпиридазин-3-ил)пропокси]-1,2-бензоксазол-3-ил}пропионовая кислота;

(S) -3- {5-хлор-6- [1- (6-метилпиридазин-3-ил) пропокси] -1, 2-бензоксазол-3-ил} пропионовая кислота;

(R) -3- {5-хлор-6- [1- (5-метилпиримидин-2-ил) пропокси] -1, 2-бензоксазол-3-ил} пропионовая кислота;

(S) -3- {5-хлор-6- [1- (5-метилпиримидин-2-ил) пропокси] -1, 2-бензоксазол-3-ил} пропионовая кислота;

(R) -3- {5-хлор-6- [1- (5-хлорпиримидин-2-ил) пропокси] -1, 2-бензоксазол-3-ил} пропионовая кислота;

(S) -3- {5-хлор-6- [1- (5-хлорпиримидин-2-ил) пропокси] -1, 2-бензоксазол-3-ил} пропионовая кислота;

(R) -3- (5-хлор-6- (1- (1-этил-1Н-пиразол-3-ил) этокси) бензо [d] изоксазол-3-ил) пропионовая кислота и

(S) -3- (5-хлор-6- (1- (1-этил-1Н-пиразол-3-ил) этокси) бензо [d] изоксазол-3-ил) пропионовая кислота

или их фармацевтически приемлемые соли.

В одном варианте осуществления соединение формулы (I) выбрано из списка, включающего следующие соединения:

(R) -3- (5-хлор-6- (1- (пиридин-2-ил) этокси) бензо [d] изоксазол-3-ил) пропионовая кислота;

3- (5-хлор-6- (пиридин-2-ил) метокси) бензо [d] изоксазол-3-ил) пропионовая кислота;

(R) -3- (5-хлор-6- (1- (5-метилпиридин-2-ил) этокси) бензо [d] изоксазол-3-ил) пропионовая кислота;

(S) -3- (5-хлор-6- (1- (5-метилпиридин-2-ил) этокси) бензо [d] изоксазол-3-ил) пропионовая кислота;

3- (5-хлор-6- (1- (пиридин-2-ил) этокси) бензо [d] изоксазол-3-ил) пропионовая кислота (рацемическая);

3- (5-хлор-6- ( (5-фторпиридин-2-ил) метокси) бензо [d] изоксазол-3-ил) пропионовая кислота;

диол 3- (5-хлор-6- ( (5-хлорпиридин-2-ил) метокси) бензо [d] изоксазол-3-ил) пропионовая кислота;

3- (5-хлор-6- ( (5-метилпиридин-2-ил) метокси) бензо [d] изоксазол-3-ил) пропионовая кислота;

(R) -3- (5-хлор-6- (1- (оксазол-2-ил) этокси) бензо [d] изоксазол-3-ил) пропионовая кислота;

(S) -3- (5-хлор-6- (1- (оксазол-2-ил) этокси) бензо [d] изоксазол-

3-ил) пропионовая кислота;

(R) -3- (5-хлор-6- (1- (5-фторпиридин-2-

ил) этокси бензо [d] изоксазол-3-ил) пропионовая кислота;

(S) -3- (5-хлор-6- (1- (5-фторпиридин-2-

ил) этокси бензо [d] изоксазол-3-ил) пропионовая кислота;

3- (5-хлор-6- (пиридазин-3-илметокси) бензо [d] изоксазол-3-

ил) пропионовая кислота;

(R) -3- (5-хлор-6- (1- (пиримидин-2-

ил) этокси бензо [d] изоксазол-3-ил) пропионовая кислота;

(S) -3- (5-хлор-6- (1- (пиримидин-2-

ил) этокси бензо [d] изоксазол-3-ил) пропионовая кислота;

(R) -3- (5-хлор-6- (1- (5-хлорпиридин-2-

ил) этокси бензо [d] изоксазол-3-ил) пропионовая кислота;

3- (5-хлор-6- ( (6-метилпиридазин-3-

ил) метокси) бензо [d] изоксазол-3-ил) пропионовая кислота;

(S) -3- (5-хлор-6- (1- (5-хлорпиридин-2-

ил) этокси бензо [d] изоксазол-3-ил) пропионовая кислота;

(R) -3- (5-хлор-6- (1- (6-метилпиридазин-3-

ил) этокси бензо [d] изоксазол-3-ил) пропионовая кислота;

(S) -3- (5-хлор-6- (1- (6-метилпиридазин-3-

ил) этокси бензо [d] изоксазол-3-ил) пропионовая кислота;

(R) -3- (5-хлор-6- (1- (пиридазин-3-

ил) этокси бензо [d] изоксазол-3-ил) пропионовая кислота;

(S) -3- (5-хлор-6- (1- (пиридазин-3-

ил) этокси бензо [d] изоксазол-3-ил) пропионовая кислота;

(R) -3- (5-хлор-6- (1- (5-метилпиридин-2-

ил) пропокси) бензо [d] изоксазол-3-ил) пропионовая кислота;

(S) -3- (5-хлор-6- (1- (5-метилпиридин-2-

ил) пропокси) бензо [d] изоксазол-3-ил) пропионовая кислота;

(R) -3- (5-хлор-6- (1- (пиридин-2-

ил) пропокси) бензо [d] изоксазол-3-ил) пропионовая кислота;

(S) -3- (5-хлор-6- (1- (пиридин-2-

ил) пропокси) бензо [d] изоксазол-3-ил) пропионовая кислота;

(R) -3- (5-хлор-6- (1- (5-хлорпиридин-2-

ил) пропокси) бензо [d] изоксазол-3-ил) пропионовая кислота и

(S) -3- (5-хлор-6- (1- (5-хлорпиридин-2-

ил) пропокс) бензо [d]изоксазол-3-ил) пропионовая кислота;  
(R) -3- {5-хлор-6- [1- (5-этилпиридин-2-ил) этокси] -1, 2-  
бензоксазол-3-ил} пропионовая кислота;  
(S) -3- {5-хлор-6- [1- (5-этилпиридин-2-ил) этокси] -1, 2-  
бензоксазол-3-ил} пропионовая кислота;  
(R) -3- {5-хлор-6- [1- (6-этилпиридин-2-ил) этокси] -1, 2-  
бензоксазол-3-ил} пропионовая кислота;  
(S) -3- {5-хлор-6- [1- (6-этилпиридин-2-ил) этокси] -1, 2-  
бензоксазол-3-ил} пропионовая кислота;  
3- {5-хлор-6- [ (5-хлорпиримидин-2-ил) метокси] -1, 2-  
бензоксазол-3-ил} пропионовая кислота;  
3- {5-хлор-6- [ (5-метилпиримидин-2-ил) метокси] -1, 2-  
бензоксазол-3-ил} пропионовая кислота;  
(R) -3- {5-хлор-6- [1- (2-метил-1, 3-оксазол-5-ил) этокси] -1, 2-  
бензоксазол-3-ил} пропионовая кислота;  
(S) -3- {5-хлор-6- [1- (2-метил-1, 3-оксазол-5-ил) этокси] -1, 2-  
бензоксазол-3-ил} пропионовая кислота;  
(R) -3- {5-хлор-6- [1- (5-хлорпиримидин-2-ил) этокси] -1, 2-  
бензоксазол-3-ил} пропионовая кислота;  
(S) -3- {5-хлор-6- [1- (5-хлорпиримидин-2-ил) этокси] -1, 2-  
бензоксазол-3-ил} пропионовая кислота;  
(R) -3- {5-хлор-6- [1- (5-метилпиримидин-2-ил) этокси] -1, 2-  
бензоксазол-3-ил} пропионовая кислота;  
(S) -3- {5-хлор-6- [1- (5-метилпиримидин-2-ил) этокси] -1, 2-  
бензоксазол-3-ил} пропионовая кислота;  
(R) -3- {5-хлор-6- [1- (4-этил-1, 3-оксазол-2-ил) этокси] -1, 2-  
бензоксазол-3-ил} пропионовая кислота;  
(S) -3- {5-хлор-6- [1- (4-этил-1, 3-оксазол-2-ил) этокси] -1, 2-  
бензоксазол-3-ил} пропионовая кислота;  
(R) -3- {5-хлор-6- [1- (пиримидин-2-ил) пропокс] -1, 2-  
бензоксазол-3-ил} пропионовая кислота;  
(S) -3- {5-хлор-6- [1- (пиримидин-2-ил) пропокс] -1, 2-  
бензоксазол-3-ил} пропионовая кислота;  
(R) -3- {5-хлор-6- [1- (пиридазин-3-ил) пропокс] -1, 2-  
бензоксазол-3-ил} пропионовая кислота;  
(S) -3- {5-хлор-6- [1- (пиридазин-3-ил) пропокс] -1, 2-

бензоксазол-3-ил)пропионовая кислота;

(R)-3-(5-хлор-6-[1-(6-метилпиридазин-3-ил)пропокси]-1,2-

бензоксазол-3-ил)пропионовая кислота;

(S)-3-(5-хлор-6-[1-(6-метилпиридазин-3-ил)пропокси]-1,2-

бензоксазол-3-ил)пропионовая кислота;

(R)-3-(5-хлор-6-[1-(5-метилпиримидин-2-ил)пропокси]-1,2-

бензоксазол-3-ил)пропионовая кислота;

(S)-3-(5-хлор-6-[1-(5-метилпиримидин-2-ил)пропокси]-1,2-

бензоксазол-3-ил)пропионовая кислота;

(R)-3-(5-хлор-6-[1-(5-хлорпиримидин-2-ил)пропокси]-1,2-

бензоксазол-3-ил)пропионовая кислота;

(S)-3-(5-хлор-6-[1-(5-хлорпиримидин-2-ил)пропокси]-1,2-

бензоксазол-3-ил)пропионовая кислота;

(R)-3-(5-хлор-6-(1-(1-этил-1Н-пиразол-3-

ил)этоксид)бензо[d]изоксазол-3-ил)пропионовая кислота;

(S)-3-(5-хлор-6-(1-(1-этил-1Н-пиразол-3-

ил)этоксид)бензо[d]изоксазол-3-ил)пропионовая кислота и

3-(5-хлор-6-[(1R)-1-(3-фторпиримидин-2-ил)этоксид]-1,2-

бензоксазол-3-ил)пропионовая кислота

или их фармацевтически приемлемые соли.

В одном варианте осуществления соединение формулы (I) выбрано из списка, включающего следующие соединения:

(R)-3-(5-хлор-6-(1-(пиридин-2-ил)этоксид)бензо[d]изоксазол-3-ил)пропионовая кислота;

соль (R)-3-(5-хлор-6-(1-(пиридин-2-ил)этоксид)бензо[d]изоксазол-3-ил)пропионовой кислоты с трис(гидроксиэтил)аминометаном;

соединение (R)-3-(5-хлор-6-(1-(пиридин-2-ил)этоксид)бензо[d]изоксазол-3-ил)пропионовой кислоты с серной кислотой (1:1);

натрий (R)-3-(5-хлор-6-(1-(пиридин-2-ил)этоксид)бензо[d]изоксазол-3-ил)пропаноат;

соединение (R)-3-(5-хлор-6-(1-(пиридин-2-ил)этоксид)бензо[d]изоксазол-3-ил)пропионовой кислоты с (S)-2-амино-5-гуанидинопентановой кислотой (1:1);

соединение (R)-3-(5-хлор-6-(1-(пиридин-2-

ил) этокси) бензо [d] изоксазол-3-ил) пропионовой кислоты с (S)-2,6-диаминогексановой кислотой (1:1);

гидрохлорид (R)-3-(5-хлор-6-(1-(пиридин-2-ил) этокси) бензо [d] изоксазол-3-ил) пропионовой кислоты;

(2R, 3R, 4R, 5S)-6-(метиламино) гексан-1, 2, 3, 4, 5-пентанол (R)-3-(5-хлор-6-(1-(пиридин-2-ил) этокси) бензо [d] изоксазол-3-ил) пропаноат;

соединение (R)-3-(5-хлор-6-(1-(пиридин-2-ил) этокси) бензо [d] изоксазол-3-ил) пропионовой кислоты с метансульфоновой кислотой (1:1);

N-бензил-2-фенилэтанамин (R)-3-(5-хлор-6-(1-(пиридин-2-ил) этокси) бензо [d] изоксазол-3-ил) пропаноат;

N<sup>1</sup>, N<sup>2</sup>-дибензилэтан-1, 2-диамин (R)-3-(5-хлор-6-(1-(пиридин-2-ил) этокси) бензо [d] изоксазол-3-ил) пропаноат (1:2);

N<sup>1</sup>-(2-аминоэтил) этан-1, 2-диамин (R)-3-(5-хлор-6-(1-(пиридин-2-ил) этокси) бензо [d] изоксазол-3-ил) пропаноат (1:3);

(R)-3-(5-хлор-6-(1-(пиридин-2-ил) этокси) бензо [d] изоксазол-3-ил) пропионовой кислоты соединение с 4-метилбензолсульфоновой кислотой (1:1);

2-амино-2-(гидроксиметил) пропан-1, 3-диол 3-(5-хлор-6-(пиридин-2-илметокси) бензо [d] изоксазол-3-ил) пропаноат;

2-амино-2-(гидроксиметил) пропан-1, 3-диол (R)-3-(5-хлор-6-(1-(5-метилпиридин-2-ил) этокси) бензо [d] изоксазол-3-ил) пропаноат;

2-амино-2-(гидроксиметил) пропан-1, 3-диол (S)-3-(5-хлор-6-(1-(5-метилпиридин-2-ил) этокси) бензо [d] изоксазол-3-ил) пропаноат;

3-(5-хлор-6-(1-(пиридин-2-ил) этокси) бензо [d] изоксазол-3-ил) пропионовая кислота (рацемическая);

2-амино-2-(гидроксиметил) пропан-1, 3-диол 3-(5-хлор-6-(5-фторпиридин-2-ил) метокси) бензо [d] изоксазол-3-ил) пропаноат;

2-амино-2-(гидроксиметил) пропан-1, 3-диол 3-(5-хлор-6-(5-хлорпиридин-2-ил) метокси) бензо [d] изоксазол-3-ил) пропаноат;

2-амино-2-(гидроксиметил) пропан-1, 3-диол 3-(5-хлор-6-(5-метилпиридин-2-ил) метокси) бензо [d] изоксазол-3-ил) пропаноат;

2-амино-2-(гидроксиметил) пропан-1, 3-диол (R)-3-(5-хлор-6-(1-(оксазол-2-ил) этокси) бензо [d] изоксазол-3-ил) пропаноат;

2-амино-2-(гидроксиметил) пропан-1, 3-диол (S)-3-(5-хлор-6-

(1-(оксазол-2-ил)этокси)бензо[d]изоксазол-3-ил)пропаноат;  
 2-амино-2-(гидроксиметил)пропан-1,3-диол (R)-3-(5-хлор-6-(1-(5-фторпиридин-2-ил)этокси)бензо[d]изоксазол-3-ил)пропаноат;  
 2-амино-2-(гидроксиметил)пропан-1,3-диол (S)-3-(5-хлор-6-(1-(5-фторпиридин-2-ил)этокси)бензо[d]изоксазол-3-ил)пропаноат;  
 3-(5-хлор-6-(пиридазин-3-илметокси)бензо[d]изоксазол-3-ил)пропионовая кислота;  
 2-амино-2-(гидроксиметил)пропан-1,3-диол (R)-3-(5-хлор-6-(1-(пиримидин-2-ил)этокси)бензо[d]изоксазол-3-ил)пропаноат;  
 2-амино-2-(гидроксиметил)пропан-1,3-диол (S)-3-(5-хлор-6-(1-(пиримидин-2-ил)этокси)бензо[d]изоксазол-3-ил)пропаноат;  
 2-амино-2-(гидроксиметил)пропан-1,3-диол (R)-3-(5-хлор-6-(1-(5-хлорпиридин-2-ил)этокси)бензо[d]изоксазол-3-ил)пропаноат;  
 3-(5-хлор-6-(6-метилпиридазин-3-ил)метокси)бензо[d]изоксазол-3-ил)пропионовая кислота;  
 2-амино-2-(гидроксиметил)пропан-1,3-диол (S)-3-(5-хлор-6-(1-(5-хлорпиридин-2-ил)этокси)бензо[d]изоксазол-3-ил)пропаноат;  
 (R)-3-(5-хлор-6-(1-(6-метилпиридазин-3-ил)этокси)бензо[d]изоксазол-3-ил)пропионовая кислота;  
 (S)-3-(5-хлор-6-(1-(6-метилпиридазин-3-ил)этокси)бензо[d]изоксазол-3-ил)пропионовая кислота;  
 (R)-3-(5-хлор-6-(1-(пиридазин-3-ил)этокси)бензо[d]изоксазол-3-ил)пропионовая кислота;  
 (S)-3-(5-хлор-6-(1-(пиридазин-3-ил)этокси)бензо[d]изоксазол-3-ил)пропионовая кислота;  
 (R)-3-(5-хлор-6-(1-(5-метилпиридин-2-ил)пропокси)бензо[d]изоксазол-3-ил)пропионовая кислота;  
 (S)-3-(5-хлор-6-(1-(5-метилпиридин-2-ил)пропокси)бензо[d]изоксазол-3-ил)пропионовая кислота;  
 (R)-3-(5-хлор-6-(1-(пиридин-2-ил)пропокси)бензо[d]изоксазол-3-ил)пропионовая кислота;  
 (S)-3-(5-хлор-6-(1-(пиридин-2-ил)пропокси)бензо[d]изоксазол-3-ил)пропионовая кислота;  
 (R)-3-(5-хлор-6-(1-(5-хлорпиридин-2-ил)пропокси)бензо[d]изоксазол-3-ил)пропионовая кислота и  
 (S)-3-(5-хлор-6-(1-(5-хлорпиридин-2-ил)пропокси)бензо[d]изоксазол-3-ил)пропионовая кислота.

В одном варианте осуществления соединения формулы (I) выбрано из списка, включающего следующие соединения:

- (R)-3-{5-хлор-6-[1-(5-этилпиридин-2-ил)этокси]-1,2-бензоксазол-3-ил}пропионовая кислота;
- (S)-3-{5-хлор-6-[1-(5-этилпиридин-2-ил)этокси]-1,2-бензоксазол-3-ил}пропионовая кислота;
- (R)-3-{5-хлор-6-[1-(6-этилпиридин-2-ил)этокси]-1,2-бензоксазол-3-ил}пропионовая кислота;
- (S)-3-{5-хлор-6-[1-(6-этилпиридин-2-ил)этокси]-1,2-бензоксазол-3-ил}пропионовая кислота;
- 3-{5-хлор-6-[1-(5-хлорпиримидин-2-ил)метокси]-1,2-бензоксазол-3-ил}пропионовая кислота;
- 3-{5-хлор-6-[1-(5-метилпиримидин-2-ил)метокси]-1,2-бензоксазол-3-ил}пропионовая кислота;
- (R)-3-{5-хлор-6-[1-(2-метил-1,3-оксазол-5-ил)этокси]-1,2-бензоксазол-3-ил}пропионовая кислота;
- (S)-3-{5-хлор-6-[1-(2-метил-1,3-оксазол-5-ил)этокси]-1,2-бензоксазол-3-ил}пропионовая кислота;
- (R)-3-{5-хлор-6-[1-(5-хлорпиримидин-2-ил)этокси]-1,2-бензоксазол-3-ил}пропионовая кислота;
- (S)-3-{5-хлор-6-[1-(5-хлорпиримидин-2-ил)этокси]-1,2-бензоксазол-3-ил}пропионовая кислота;
- (R)-3-{5-хлор-6-[1-(5-метилпиримидин-2-ил)этокси]-1,2-бензоксазол-3-ил}пропионовая кислота;
- (S)-3-{5-хлор-6-[1-(5-метилпиримидин-2-ил)этокси]-1,2-бензоксазол-3-ил}пропионовая кислота;
- (R)-3-{5-хлор-6-[1-(4-этил-1,3-оксазол-2-ил)этокси]-1,2-бензоксазол-3-ил}пропионовая кислота;
- (S)-3-{5-хлор-6-[1-(4-этил-1,3-оксазол-2-ил)этокси]-1,2-бензоксазол-3-ил}пропионовая кислота;
- (R)-3-{5-хлор-6-[1-(пиримидин-2-ил)пропокси]-1,2-бензоксазол-3-ил}пропионовая кислота;
- (S)-3-{5-хлор-6-[1-(пиримидин-2-ил)пропокси]-1,2-бензоксазол-3-ил}пропионовая кислота;
- (R)-3-{5-хлор-6-[1-(пиридазин-3-ил)пропокси]-1,2-

бензоксазол-3-ил} пропионовая кислота;  
 (S)-3-{5-хлор-6-[1-(пиридазин-3-ил)пропокси]}-1,2-  
 бензоксазол-3-ил} пропионовая кислота;  
 (R)-3-{5-хлор-6-[1-(6-метилпиридазин-3-ил)пропокси]}-1,2-  
 бензоксазол-3-ил} пропионовая кислота;  
 (S)-3-{5-хлор-6-[1-(6-метилпиридазин-3-ил)пропокси]}-1,2-  
 бензоксазол-3-ил} пропионовая кислота;  
 (R)-3-{5-хлор-6-[1-(5-метилпиримидин-2-ил)пропокси]}-1,2-  
 бензоксазол-3-ил} пропионовая кислота;  
 (S)-3-{5-хлор-6-[1-(5-метилпиримидин-2-ил)пропокси]}-1,2-  
 бензоксазол-3-ил} пропионовая кислота;  
 (R)-3-{5-хлор-6-[1-(5-хлорпиримидин-2-ил)пропокси]}-1,2-  
 бензоксазол-3-ил} пропионовая кислота и  
 (S)-3-{5-хлор-6-[1-(5-хлорпиримидин-2-ил)пропокси]}-1,2-  
 бензоксазол-3-ил} пропионовая кислота;  
 (R)-3-(5-хлор-6-(1-(1-этил-1H-пиразол-3-  
 ил)этокси)бензо[d]изоксазол-3-ил) пропионовая кислота и  
 (S)-3-(5-хлор-6-(1-(1-этил-1H-пиразол-3-  
 ил)этокси)бензо[d]изоксазол-3-ил) пропионовая кислота.

**В одном варианте осуществления соединение формулы (I) выбрано из списка, включающего следующие соединения:**

(R)-3-(5-хлор-6-(1-(пиридин-2-ил)этокси)бензо[d]изоксазол-  
 3-ил) пропионовая кислота;  
 соль (R)-3-(5-хлор-6-(1-(пиридин-2-  
 ил)этокси)бензо[d]изоксазол-3-ил) пропионовой кислоты с  
 трис(гидроксиметил)аминометаном;  
 соединение (R)-3-(5-хлор-6-(1-(пиридин-2-  
 ил)этокси)бензо[d]изоксазол-3-ил) пропионовой кислоты с серной  
 кислотой (1:1);  
 натрий (R)-3-(5-хлор-6-(1-(пиридин-2-  
 ил)этокси)бензо[d]изоксазол-3-ил) пропаноат;  
 соединение (R)-3-(5-хлор-6-(1-(пиридин-2-  
 ил)этокси)бензо[d]изоксазол-3-ил) пропионовой кислоты с (S)-2-  
 амино-5-гуанидинопентановой кислотой (1:1);  
 соединение (R)-3-(5-хлор-6-(1-(пиридин-2-  
 ил)этокси)бензо[d]изоксазол-3-ил) пропионовой кислоты с (S)-2,6-

диаминогексановой кислотой (1:1);  
 гидрохлорид (R)-3-(5-хлор-6-(1-(пиридин-2-ил)этокси)бензо[d]изоксазол-3-ил)пропионовой кислоты;  
 (2R, 3R, 4R, 5S)-6-(метиламино)гексан-1, 2, 3, 4, 5-пентанол (R)-3-(5-хлор-6-(1-(пиридин-2-ил)этокси)бензо[d]изоксазол-3-ил)пропаноат;  
 соединение (R)-3-(5-хлор-6-(1-(пиридин-2-ил)этокси)бензо[d]изоксазол-3-ил)пропионовой кислоты с метансульфоновой кислотой (1:1);  
 N-бензил-2-фенилэтанамин (R)-3-(5-хлор-6-(1-(пиридин-2-ил)этокси)бензо[d]изоксазол-3-ил)пропаноат;  
 N<sup>1</sup>, N<sup>2</sup>-добензилэтан-1, 2-диамин (R)-3-(5-хлор-6-(1-(пиридин-2-ил)этокси)бензо[d]изоксазол-3-ил)пропаноат (1:2);  
 N<sup>1</sup>-(2-аминоэтил)этан-1, 2-диамин (R)-3-(5-хлор-6-(1-(пиридин-2-ил)этокси)бензо[d]изоксазол-3-ил)пропаноат (1:3);  
 соединение (R)-3-(5-хлор-6-(1-(пиридин-2-ил)этокси)бензо[d]изоксазол-3-ил)пропионовой кислоты с 4-метилбензолсульфоновой кислотой (1:1);  
 2-амино-2-(гидроксиметил)пропан-1, 3-диол 3-(5-хлор-6-(пиридин-2-ил)метокси)бензо[d]изоксазол-3-ил)пропаноат;  
 2-амино-2-(гидроксиметил)пропан-1, 3-диол (R)-3-(5-хлор-6-(1-(5-метилпиридин-2-ил)этокси)бензо[d]изоксазол-3-ил)пропаноат;  
 2-амино-2-(гидроксиметил)пропан-1, 3-диол (S)-3-(5-хлор-6-(1-(5-метилпиридин-2-ил)этокси)бензо[d]изоксазол-3-ил)пропаноат;  
 3-(5-хлор-6-(1-(пиридин-2-ил)этокси)бензо[d]изоксазол-3-ил)пропионовая кислота (рацемическая);  
 2-амино-2-(гидроксиметил)пропан-1, 3-диол 3-(5-хлор-6-(5-фторпиридин-2-ил)метокси)бензо[d]изоксазол-3-ил)пропаноат;  
 2-амино-2-(гидроксиметил)пропан-1, 3-диол 3-(5-хлор-6-(5-хлорпиридин-2-ил)метокси)бензо[d]изоксазол-3-ил)пропаноат;  
 2-амино-2-(гидроксиметил)пропан-1, 3-диол 3-(5-хлор-6-(5-метилпиридин-2-ил)метокси)бензо[d]изоксазол-3-ил)пропаноат;  
 2-амино-2-(гидроксиметил)пропан-1, 3-диол (R)-3-(5-хлор-6-(1-(оксазол-2-ил)этокси)бензо[d]изоксазол-3-ил)пропаноат;  
 2-амино-2-(гидроксиметил)пропан-1, 3-диол (S)-3-(5-хлор-6-(1-(оксазол-2-ил)этокси)бензо[d]изоксазол-3-ил)пропаноат;

2-амино-2-(гидроксиметил)пропан-1,3-диол (R)-3-(5-хлор-6-(1-(5-фторпиридин-2-ил)этокси)бензо[d]изоксазол-3-ил)пропаноат;

2-амино-2-(гидроксиметил)пропан-1,3-диол (S)-3-(5-хлор-6-(1-(5-фторпиридин-2-ил)этокси)бензо[d]изоксазол-3-ил)пропаноат;

3-(5-хлор-6-(пиридазин-3-илметокси)бензо[d]изоксазол-3-ил)пропионовая кислота;

2-амино-2-(гидроксиметил)пропан-1,3-диол (R)-3-(5-хлор-6-(1-(пиримидин-2-ил)этокси)бензо[d]изоксазол-3-ил)пропаноат;

2-амино-2-(гидроксиметил)пропан-1,3-диол (S)-3-(5-хлор-6-(1-(пиримидин-2-ил)этокси)бензо[d]изоксазол-3-ил)пропаноат;

2-амино-2-(гидроксиметил)пропан-1,3-диол (R)-3-(5-хлор-6-(1-(5-хлорпиридин-2-ил)этокси)бензо[d]изоксазол-3-ил)пропаноат;

3-(5-хлор-6-(6-метилпиридазин-3-ил)метокси)бензо[d]изоксазол-3-ил)пропионовая кислота;

2-амино-2-(гидроксиметил)пропан-1,3-диол (S)-3-(5-хлор-6-(1-(5-хлорпиридин-2-ил)этокси)бензо[d]изоксазол-3-ил)пропаноат;

(R)-3-(5-хлор-6-(1-(6-метилпиридазин-3-ил)этокси)бензо[d]изоксазол-3-ил)пропионовая кислота;

(S)-3-(5-хлор-6-(1-(6-метилпиридазин-3-ил)этокси)бензо[d]изоксазол-3-ил)пропионовая кислота;

(R)-3-(5-хлор-6-(1-(пиридазин-3-ил)этокси)бензо[d]изоксазол-3-ил)пропионовая кислота;

(S)-3-(5-хлор-6-(1-(пиридазин-3-ил)этокси)бензо[d]изоксазол-3-ил)пропионовая кислота;

(R)-3-(5-хлор-6-(1-(5-метилпиридин-2-ил)пропокси)бензо[d]изоксазол-3-ил)пропионовая кислота;

(S)-3-(5-хлор-6-(1-(5-метилпиридин-2-ил)пропокси)бензо[d]изоксазол-3-ил)пропионовая кислота;

(R)-3-(5-хлор-6-(1-(пиридин-2-ил)пропокси)бензо[d]изоксазол-3-ил)пропионовая кислота;

(S)-3-(5-хлор-6-(1-(пиридин-2-ил)пропокси)бензо[d]изоксазол-3-ил)пропионовая кислота;

(R)-3-(5-хлор-6-(1-(5-хлорпиридин-2-ил)пропокси)бензо[d]изоксазол-3-ил)пропионовая кислота и

(S)-3-(5-хлор-6-(1-(5-хлорпиридин-2-ил)пропокси)бензо[d]изоксазол-3-ил)пропионовая кислота;

(R)-3-{5-хлор-6-[1-(5-этилпиридин-2-ил)этокси]-1,2-бензоксазол-3-ил}пропионовая кислота;

(S)-3-{5-хлор-6-[1-(5-этилпиридин-2-ил)этокси]-1,2-бензоксазол-3-ил}пропионовая кислота;

(R)-3-{5-хлор-6-[1-(6-этилпиридин-2-ил)этокси]-1,2-бензоксазол-3-ил}пропионовая кислота;

(S)-3-{5-хлор-6-[1-(6-этилпиридин-2-ил)этокси]-1,2-бензоксазол-3-ил}пропионовая кислота;

3-{5-хлор-6-[5-хлорпиримидин-2-ил]метокси}-1,2-бензоксазол-3-ил}пропионовая кислота;

3-{5-хлор-6-[5-метилпиримидин-2-ил]метокси}-1,2-бензоксазол-3-ил}пропионовая кислота;

(R)-3-{5-хлор-6-[1-(2-метил-1,3-оксазол-5-ил)этокси]-1,2-бензоксазол-3-ил}пропионовая кислота;

(S)-3-{5-хлор-6-[1-(2-метил-1,3-оксазол-5-ил)этокси]-1,2-бензоксазол-3-ил}пропионовая кислота;

(R)-3-{5-хлор-6-[1-(5-хлорпиримидин-2-ил)этокси]-1,2-бензоксазол-3-ил}пропионовая кислота;

(S)-3-{5-хлор-6-[1-(5-хлорпиримидин-2-ил)этокси]-1,2-бензоксазол-3-ил}пропионовая кислота;

(R)-3-{5-хлор-6-[1-(5-метилпиримидин-2-ил)этокси]-1,2-бензоксазол-3-ил}пропионовая кислота;

(S)-3-{5-хлор-6-[1-(5-метилпиримидин-2-ил)этокси]-1,2-бензоксазол-3-ил}пропионовая кислота;

(R)-3-{5-хлор-6-[1-(4-этил-1,3-оксазол-2-ил)этокси]-1,2-бензоксазол-3-ил}пропионовая кислота;

(S)-3-{5-хлор-6-[1-(4-этил-1,3-оксазол-2-ил)этокси]-1,2-бензоксазол-3-ил}пропионовая кислота;

(R)-3-{5-хлор-6-[1-(пиримидин-2-ил)пропокси]-1,2-бензоксазол-3-ил}пропионовая кислота;

(S)-3-{5-хлор-6-[1-(пиримидин-2-ил)пропокси]-1,2-бензоксазол-3-ил}пропионовая кислота;

(R)-3-{5-хлор-6-[1-(пиридазин-3-ил)пропокси]-1,2-бензоксазол-3-ил}пропионовая кислота;

(S)-3-{5-хлор-6-[1-(пиридазин-3-ил)пропокси]-1,2-бензоксазол-3-ил}пропионовая кислота;



приемлемой соли.

В одном варианте осуществления фармацевтически приемлемая соль представляет собой соль этаноламина.

### Термины и определения

Соединения формулы (I) и их соли обозначены здесь далее как "соединения по изобретению".

Используемый здесь термин "галоген" или "гало" относится к фтору (F), хлору (Cl), бромю (Br) или йоду (I). Примерами подходящих галогенов являются фтор и хлор.

Используемый здесь термин "гетероарил" относится к 5- или 6-членному ароматическому циклу, который содержит один или более (например, 1, 2 или 3) гетероатомов, независимо выбранных из O, N или S. Например, если "гетероарил" обозначает 5-членный цикл, то цикл содержит гетероатом, выбранный из O, N или S, и может необязательно содержать от 1 до 3 дополнительных атомов азота (например, может дополнительно содержать один, два или три атома азота). Если "гетероарил" обозначает 6-членный цикл, то цикл может содержать от 1 до 3 атомов азота. Примеры таких 5- или 6-членных гетероарильных циклов включают, но не ограничены этим, пирролил, триазолил, тиadiaзолил, тетразолил, имидазолил, пиразолил, изотиазолил, тиазолил, изоксазолил, оксазолил, оксадиазолил, фуразанил, фуранил, тиенил, пиридил, пиримидинил, пиазанил, пиридазинил и тиазинил.

Выражение "энантиомерный избыток" (ee) обозначает избыток одного энантиомера над другим, выраженный в процентах. В рацемической модификации, так как присутствуют оба энантиомера в равных количествах, энантиомерный избыток равен нулю (0% ee). Однако если один энантиомер обогащают, так что он составляет 95% продукта, тогда энантиомерный избыток будет составлять 90% ee (количество обогащенного энантиомера, 95%, минус количество другого энантиомера, 5%).

Выражение "энантиомерно обогащенный" относится к продуктам, энантиомерный избыток (ee) которых больше нуля. Например, выражение "энантиомерно обогащенный" относится к продуктам, энантиомерный избыток которых больше 50% ee, больше 75% ee и больше 90% ee.

Выражение "энантиомерно чистый" относится к продуктам, энантиомерный избыток которых составляет 99% или более.

В область соединений по изобретению включены все сольваты (в том числе гидраты), комплексы, полиморфы, производные, меченные радиоактивным изотопом, и стереоизомеры соединений формулы (I) и их соли.

В область соединений по изобретению включены сольваты (в том числе гидраты), комплексы, полиморфы, пролекарства, производные, меченные радиоактивным изотопом, и стереоизомеры соединений формулы (I) и их соли.

Пролекарства соединения по изобретению включены в область настоящего изобретения. В одном варианте осуществления соединения по изобретению не являются пролекарствами.

Используемый здесь термин "пролекарство" обозначает соединение, которое преобразуется в организме, например, посредством гидролиза в крови в активную форму, которая оказывает лечебное действие. Фармацевтически приемлемые пролекарства описаны в работах T. Higuchi и V. Stella, *Prodrugs as Novel Delivery Systems*, Vol. 14, A.C.S. Symposium Series; Edward B. Roche, ed, *Bioreversible Carriers in Drug Design*, American Pharmaceutical Association and Pergamon Press, 1987 и D. Fleishner, S. Ramon и H. Barba "Improved oral drug delivery: solubility limitations overcome by the use of prodrugs", *Advanced Drug Delivery Reviews* (1996), 19(2), 115-130. Пролекарства представляют собой любые ковалентно связанные носители, которые высвобождают соединение формулы (I) *in vivo*, когда такое пролекарство вводят пациенту. Пролекарства обычно получают, модифицируя функциональные группы таким образом, что модификация расщепляется *in vivo*, давая в результате исходное соединение. Пролекарства могут включать, например, соединения по изобретению, в которых карбоксильная кислотная группа связана с какой-либо группой, которая при введении пациенту отщепляется с образованием карбоксильной кислотной группы. Таким образом, типичные примеры пролекарств включают (но не ограничены этим) фосфонатные, карбаматные, ацетатные, формиатные и бензоатные производные соединений по изобретению с карбоксильными кислотными функциональными группами.

Соединения по изобретению способны образовывать аддитивные соли оснований. Такие соли могут образоваться при взаимодействии с подходящим основанием, необязательно в подходящем растворителе, таком как органический растворитель, с получением соли, которую можно выделить кристаллизацией и фильтрованием.

Соединения по изобретению также способны образовывать аддитивные соли кислот. Такие соли могут образоваться при взаимодействии с подходящей кислотой, необязательно в подходящем растворителе, таком как органический растворитель, с получением соли, которую можно выделить кристаллизацией и фильтрованием.

Понятно, что приведенные здесь ссылки на соединения формулы (I) и их соли охватывают соединения формулы (I) в виде свободных оснований, свободных кислот или их солей, например, в виде их фармацевтически приемлемых солей. Таким образом, в одном варианте осуществления изобретение касается соединений формулы (I) в виде свободных оснований. В другом варианте изобретение касается соединений формулы (I) в виде свободных кислот. В другом варианте изобретение касается соединений формулы (I) в виде свободных кислот.

лы (I) и их солей. Еще в одном варианте изобретение касается соединений формулы (I) и их фармацевтически приемлемых солей.

Так как соли соединения по изобретению потенциально применимы в медицине, принимается во внимание, что соли должны быть фармацевтически приемлемыми. Используемое здесь выражение "фармацевтически приемлемые соли" относится к солям, которые сохраняют желательную биологическую активность рассматриваемого соединения и демонстрируют минимальный неблагоприятный токсикологический эффект. Фармацевтически приемлемые соли будут очевидны для специалистов в данной области и включают соли, описанные в работе Berge, J. Pharm. Sci., 1977, 66, 1-19.

Фармацевтически приемлемые соли оснований включают, но не ограничены этим, соли аммония, соли щелочных металлов, такие как соли натрия и калия, соли щелочноземельных металлов, такие как соли кальция и магния, и соли с органическими основаниями, в том числе соли первичных, вторичных и третичных аминов, таких как трет-бутиламин, циклогексиламин, диметиламин, триметиламин, диэтилтриамин, 2-амино-2-(гидроксиметил)-1,3-пропандиол (TRIS), этаноламин и N-метил-D-глюкамин.

Фармацевтически приемлемые аддитивные соли оснований включают, но не ограничены этим, соли аммония, соли щелочных металлов, такие как соли натрия и калия, соли щелочноземельных металлов, такие как соли кальция и магния, и соли с органическими основаниями, в том числе соли первичных, вторичных и третичных аминов, таких как трет-бутиламин, циклогексиламин, диметиламин, триметиламин, диэтилтриамин, 2-амино-2-(гидроксиметил)-1,3-пропандиол (TRIS), этаноламин, холин и N-метил-D-глюкамин.

Фармацевтически приемлемые соли кислот включают, но не ограничены этим, гидрохлорид, гидробромид, нитрат, метилнитрат, сульфат, бисульфат, сульфамат, фосфат, ацетат, гидроксиацетат, фенилацетат, пропионат, бутират, изобутират, валерат, малеат, гидроксималеат, акрилат, фумарат, малат, тартрат, цитрат, салицилат, пара-аминосалицилат, гликолат, лактат, гептаноат, фталат, оксалат, сукцинат, бензоат, орто-ацетоксибензоат, хлорбензоат, метилбензоат, динитробензоат, гидроксibenзоат, метоксибензоат, манделат, таннат, формиат, стеарат, аскорбат, пальмитат, олеат, пируват, памоат, малонат, лаурат, глутарат, глутамат, эстолат, метансульфонат (мезилат), этансульфонат (эзилат), 2-гидроксиэтансульфонат, бензолсульфонат (безилат), парааминобензолсульфонат, паратолуолсульфонат (тозилат), нафталин-2-сульфонат, этандисульфат и 2,5-дигидроксibenзоат.

Фармацевтически приемлемые аддитивные соли кислот включают, но не ограничены этим, гидрохлорид, гидробромид, нитрат, метилнитрат, сульфат, бисульфат, сульфамат, фосфат, ацетат, гидроксиацетат, фенилацетат, пропионат, бутират, изобутират, валерат, малеат, гидроксималеат, акрилат, фумарат, малат, тартрат, цитрат, салицилат, пара-аминосалицилат, гликолат, лактат, гептаноат, фталат, оксалат, сукцинат, бензоат, орто-ацетоксибензоат, хлорбензоат, метилбензоат, динитробензоат, гидроксibenзоат, метоксибензоат, манделат, таннат, формиат, стеарат, аскорбат, пальмитат, олеат, пируват, памоат, малонат, лаурат, глутарат, глутамат, эстолат, метансульфонат (мезилат), этансульфонат (эзилат), 2-гидроксиэтансульфонат, бензолсульфонат (безилат), парааминобензолсульфонат, паратолуолсульфонат (тозилат), нафталин-2-сульфонат, этандисульфат и 2,5-дигидроксibenзоат.

В одном варианте осуществления соль является фармацевтически приемлемой солью.

В одном варианте осуществления фармацевтически приемлемая соль представляет собой этаноламин соль.

Некоторые соединения по изобретению способны существовать в виде стереоизомерных форм. Понятно, что изобретение охватывает все геометрические и оптические изомеры этих соединений и их смеси, включая рацематы. Разные стереоизомерные формы можно разделить одну от другой способами, известными в данной области (например, разделением методом хиральной ВЭЖХ), или любой данный стереоизомер можно получить стереоспецифическим или асимметричным синтезом. Изобретение также распространяется на любые таутомерные формы и их смеси.

Некоторые соединения по изобретению могут содержать асимметрический центр (также обозначаемый как хиральный центр) и, следовательно, могут существовать в виде индивидуальных энантиомеров или их смесей. Если стереохимия хирального центра, присутствующего в формуле (I) или в любой проиллюстрированной здесь химической структуре, не определена, то предполагается, что структура охватывает любой стереоизомер и все их смеси. Таким образом, соединения, соответствующие формуле (I) и содержащие один или более хиральных центров, можно применять в виде рацемических модификаций, включающих рацемические смеси и рацематы, энантиомерно обогащенных смесей или в виде энантиомерно чистых индивидуальных стереоизомеров.

Индивидуальные стереоизомеры соединений, соответствующие формуле (I), которые содержат один или более асимметрических центров, можно разделить способами, известными специалистам в данной области. Например, такое разделение можно выполнить посредством (1) получения диастереоизомерных солей, комплексов или других производных; (2) селективного взаимодействия со стереоизомер-специфическим реагентом, например, ферментативного окисления или восстановления или (3) газожидкостной или жидкостной хроматографии в хиральной среде, например, на хиральном носителе, таком как диоксид кремния со связанным хиральным лигандом, или в присутствии хирального растворителя. Понятно, что желательный стереоизомер преобразуют в другое химическое соединение по одной из

описанных выше методик разделения, далее требуется стадия высвобождения желательной формы. По-другому, можно синтезировать специфические стереоизомеры посредством асимметричного синтеза, используя оптически активные реагенты, субстраты, катализаторы или растворители или конвертируя один энантиомер в другой асимметрическим преобразованием.

В одном аспекте обеспечено соединение формулы (I) где  $R^2$  не является H и где энантиомер (R) присутствует при энантиомерном избытке более 90% ("ee").

В одном варианте осуществления энантиомер (R) присутствует при более чем 90% ee.

В одном варианте осуществления энантиомер (R) присутствует при более чем 99% ee.

Изобретение включает в свою область все возможные стехиометрические и нестехиометрические формы солей соединений формулы (I).

Некоторые соединения по изобретению могут существовать в виде сольватов. Используемый здесь термин "сольват" относится к комплексу разной стехиометрии, образованному растворенным веществом (в этом изобретении соединением формулы (I) или его солями) и растворителем. Такие растворители для цели изобретения могут не являться помехой биологической активности растворенного вещества. Примеры подходящих растворителей включают воду, метанол, этанол и уксусную кислоту. Если используемым растворителем является вода, то сольват можно обозначать как гидрат.

Кроме того, понятно, что некоторые соединения по изобретению, которые существуют в кристаллическом виде, в том числе их различные сольваты, могут демонстрировать полиморфизм (т.е. способность существовать в виде различных кристаллических структур). Эти различные кристаллические формы обычно известны как "полиморфы". Изобретение включает такие полиморфы. Полиморфы имеют одинаковый химический состав, но различную упаковку, геометрическое расположение и другие описательные свойства кристаллического твердого состояния. Следовательно, полиморфы могут иметь различные физические свойства, такие как форма, плотность, твердость, деформируемость, стабильность и растворимость. Полиморфы обычно демонстрируют разные температуры плавления, ИК-спектр и картины рентгеновской порошковой дифракции, что можно использовать для идентификации. Понятно, что различные полиморфы можно получить, например изменяя или регулируя условия реакции или реагенты, используемые для получения соединения. Например, можно получить полиморфы, изменяя температуру, давление или растворитель. Кроме того, при некоторых условиях один полиморф может спонтанно конвертироваться в другой полиморф.

Соединения формулы (I) и их соли могут быть изотопно мечеными и как таковые быть идентичны соединениям по изобретению, но иметь один или несколько атомов, замещенных атомом, имеющим массу или массовое число, отличное от атомной массы или массового числа, наиболее часто обнаруживаемого в природе. Примерами изотопов, которые могут быть включены в соединения по изобретению, являются изотопы водорода, углерода, азота, фтора, такие как  $^3\text{H}$ ,  $^{11}\text{C}$ ,  $^{14}\text{C}$  и  $^{18}\text{F}$ . Такие изотопно меченые соединения пригодны для исследований распределения лекарства и/или субстрата в ткани. Например, изотопы  $^{11}\text{C}$  и  $^{18}\text{F}$  особо полезны для ПЕТ (позитрон-эмиссионной томографии). ПЕТ пригодна для томографии головного мозга. Изотопно меченые соединения по изобретению обычно можно получить, выполняя процедуры, раскрытые ниже, замещая реагент, не меченный изотопом, легкодоступным изотопно меченым реагентом.

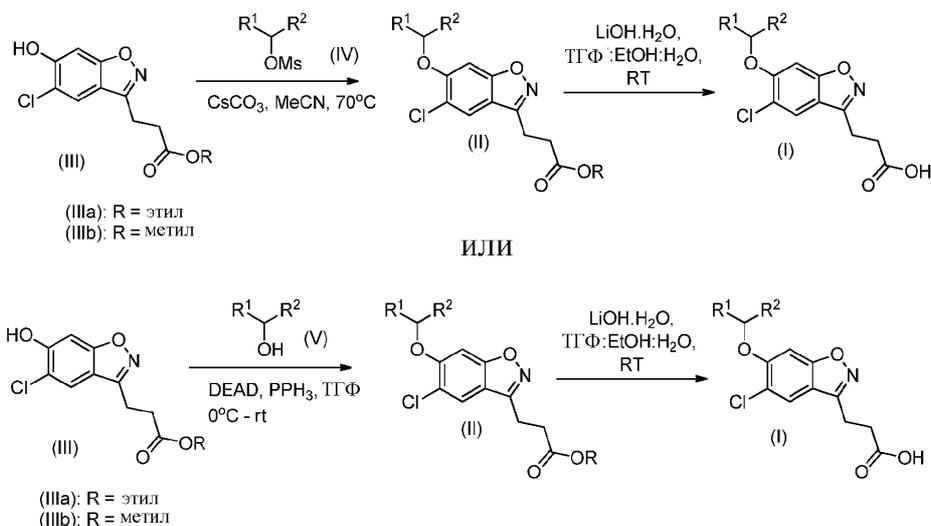
## Сокращения.

конц.	концентрированный
ДХМ	дихлорметан
DEAD	диэтилазодикарбоксилат
DMFA	N,N-диметилформамид
DMSO	диметилсульфоксид
ESI	ионизация электрораспылением
час.	час (ы)
HEPES	4-(2-гидроксиэтил)-1-пиперазинэтансульфоновая кислота
HOBT	1-гидроксibenзотриазол
ВЭЖХ	высокоэффективная жидкостная хроматография
ЖХМС	жидкостная хроматография-масс-спектрометрия
MeCN	ацетонитрил
мин	минут
мл	миллилитр
Ms/мезил	метансульфонил
ЯМР	ядерный магнитный резонанс
R-CBS	(R)-3,3-дифенил-1-метилпирролидино [1,2-c]-1,3,2-оксазаборол
RT	комнатная температура
Rt	время удерживания
SFC	сверхкритическая жидкостная хроматография
ТГФ	тетрагидрофуран
ТФУ	трифторуксусная кислота
TRIS	2-амино-2-(гидроксиметил)-1,3-пропандиол

## Получение соединений

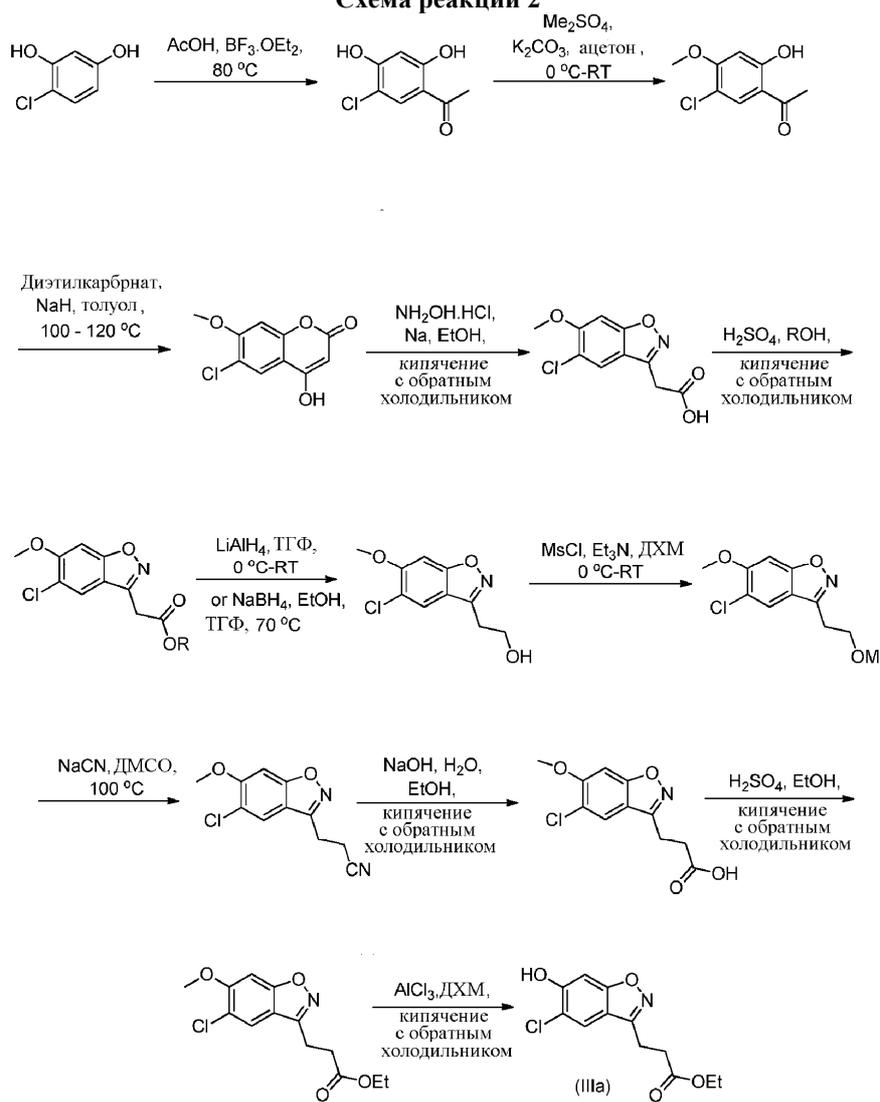
Соединения по изобретению (где  $R^1$  и  $R^2$  такие, как определено ранее) можно синтезировать в основном по схеме реакции 1, обрабатывая этил 3-(5-хлор-6-гидроксибензо[d]изоксазол-3-ил)пропаноат (IIIa) (соединение формулы (III), где R обозначает этил) или метил 3-(5-хлор-6-гидроксибензо[d]изоксазол-3-ил)пропаноат (IIIb) (соединение формулы (III) где R обозначает метил) мезилатом  $CH(R^1)(R^2)OMs$  формулы (IV) в отсутствие связующих реагентов или спиртом  $CH(R^1)(R^2)OH$  формулы (V) в присутствии связующих реагентов с последующим омылением или гидролизом, опосредованным кислотой, результирующего сложного эфира формулы (II).

## Схема реакции 1

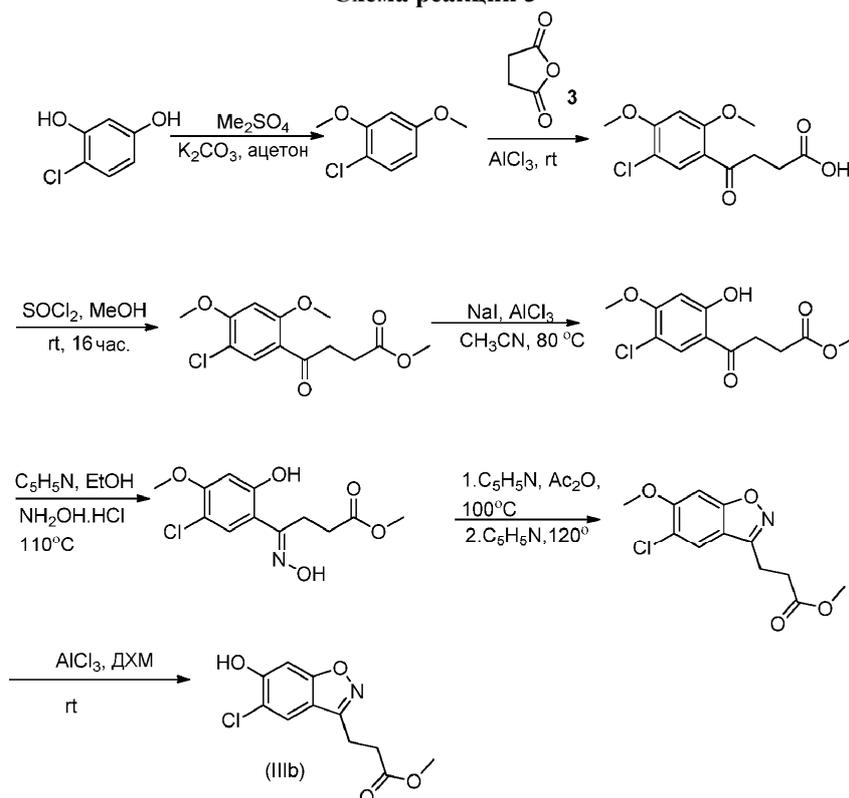


Алкил 3-(5-хлор-6-гидроксибензо[d]изоксазол-3-ил)пропаноаты формулы (III) можно синтезировать в основном по схемам реакций 2 и 3, исходя из 4-хлоррезорцинола.

## Схема реакции 2

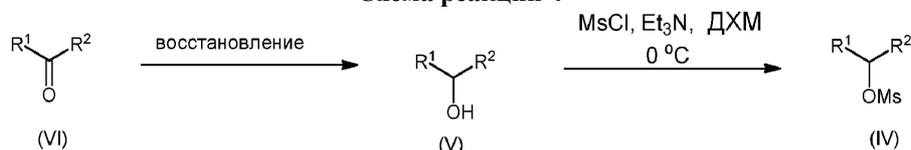


## Схема реакции 3

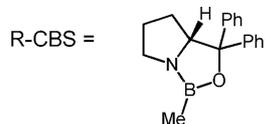
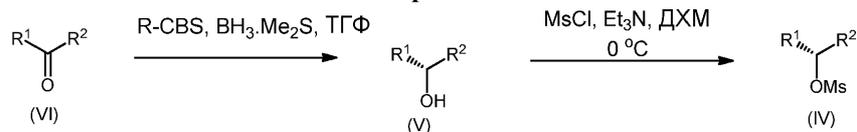


Мезилат  $\text{CH}(\text{R}^1)(\text{R}^2)\text{OMs}$  формулы (IV) можно синтезировать из рацемического спирта формулы (V), получаемого восстановлением альдегида, или кетона формулы (VI) главным образом по схеме реакции 4 (с получением рацемического активированного спирта) или из хирального спирта формулы (V), получаемого хиральной дедукцией кетона формулы (VI) главным образом по схеме реакции 5 (с получением хирально обогащенного активированного спирта)

## Схема реакции 4



## Схема реакции 5



По-другому, мезилат формулы (IV) можно синтезировать в основном по схеме реакции 6 из карбоновой кислоты формулы (IX). Обработка карбоновой кислоты формулы (IX) N,O-диметилгидроксиламином в присутствии подходящих связующих агентов, например НОВТ и EDCI, с получением амида Вайнреба формулы (VII) и последующая обработка реагентом Гриньяра формулы (VIII) дает кетон формулы (VI). Восстановление кетона формулы (VI) подходящим восстановителем, например боргидридом натрия ( $\text{NaBH}_4$ ), дает ахиральный спирт (V), который можно необязательно активировать, например переводя в мезилат формулы (IV) посредством введения подходящей активирующей группы, например мезилатной обработкой активирующим агентом, например обработкой мезилхлоридом ( $\text{MsCl}$ ) в подходящем растворителе, например дихлорметане (ДХМ), используя подходящее основание, например триэтиламин ( $\text{Et}_3\text{N}$ ), при подходящей температуре, например при температуре окружающей среды.



или экстрактов, такие как встряхивание с безводным сульфатом магния или с безводным сульфатом натрия, или пропускание через гидрофобную фритту. Если требуется, можно применять общепринятые способы очистки, например кристаллизацию и хроматографию, например хроматографию на диоксиде кремния или хроматографию с обращенной фазой. Кристаллизацию можно проводить, используя общепринятые растворители, такие как этилацетат, метанол, этанол, бутанол или их водные смеси. Понятно, что конкретные времена и температуры взаимодействия обычно можно определить, применив методики слежения за реакцией, например тонкослойную хроматографию и ЖХМС.

#### Общие способы

Если не указано иное, исходные материалы являются коммерчески доступными. Все растворители и коммерческие реагенты имеют лабораторную степень чистоты и используются, как принято.

Если представлены диастереомеры и рассматривается только относительная стереохимия или если представлен энантиомер и абсолютная стереохимия неизвестна, то для обозначения связи используют жирные или заштрихованные прямые символы (—/|||||).

По-другому, если представлены диастереомеры и рассматривается только относительная стереохимия или если представлен энантиомер и абсолютная стереохимия неизвестна, использование обозначения "oR1" на хиральном центре означает, что абсолютная стереохимия конкретного соединения неизвестна, т.е. соединение, которое нарисовано, может представлять собой либо R-энантиомер, либо S-энантиомер. Если абсолютная стереохимия известна и соединение представляет собой отдельный энантиомер, то используют соответствующий жирный или заштрихованный клиновидный символ (—/|||||), не используя "oR1" на хиральном центре.

#### Аналитические методы

Методы ЖХМС.

Метод	Описание
А	<p><u>Колонка:</u> Acquity VEN C18 (50 мм×2,1 мм, 1,7 мкм)</p> <p><u>Подвижная фаза:</u> А: 0,1% муравьиная кислота в воде; В: 0,1% муравьиная кислота в MeCN</p> <p><u>Время (мин.)/%В:</u> 0/3, 0,4/3, 3,2/98, 3,8/98, 4,2/3, 4,5/3</p> <p><u>Температура колонки:</u> 35°C</p> <p><u>Скорость потока:</u> 0,6 мл/мин.</p>
В	<p><u>Колонка:</u> Acquity VEN C18 (50 мм×2,1 мм, 1,7 мкм)</p> <p><u>Подвижная фаза:</u> А: 0,1% муравьиная кислота в воде; В: 0,1% муравьиная кислота в MeCN</p> <p><u>Время (мин.)/%В:</u> 0/3, 1,5/100, 1,9/100, 2/3.</p> <p><u>Температура колонки:</u> 40°C</p>

	<u>Скорость потока:</u> 1,0 мл/мин.
<b>С</b>	<u>Колонка:</u> X Bridge C18 (50 мм×4,6 мм, 2,5 мкм) <u>Подвижная фаза:</u> С: MeCN; D: 5 мМ ацетат аммония в воде <u>Время (мин.)/%С:</u> 0/5, 0,5/5, 1/15, 3,3/98, 5,2/98, 5,5/5, 6/5. <u>Температура колонки:</u> 35°C <u>Скорость потока:</u> 1,3 мл/мин.
<b>D</b>	<u>Колонка:</u> X Bridge C18 (50 мм×4,6 мм, 2,5 мкм) <u>Подвижная фаза:</u> А: 5 мМ бикарбонат аммония в воде (рН~10); В: MeCN <u>Время (мин.)/%В:</u> 0/5, 0,5/5, 1/15, 3,3/98, 5,2/98, 5,5/5, 6/5. <u>Температура колонки:</u> 35°C <u>Скорость потока:</u> 1,3 мл/мин.
<b>Е</b>	<u>Колонка:</u> Acquity VEN C18 (100 мм×2,1 мм, 1,7 мкм) <u>Подвижная фаза:</u> А: 0,1% ТФУ в воде; В: 0,1% ТФУ в MeCN <u>Время (мин.)/%В:</u> 0/2, 8,5/99, 9,5/99, 9,6/2, 10,5/2, 10,01/3. <u>Температура колонки:</u> 50°C <u>Скорость потока:</u> 0,5 мл/мин.

ЖХМС метод I.

Agilent 1200-6110.

Таблица сигналов: сигнал А: 214 нм, сигнал В: 254 нм.

Температура колонки: 40°C.

Колонка: HALO C18 4,6×50 мм, 2,7 мкм.

Растворители	Градиент	Полярность
Растворитель А: H <sub>2</sub> O (0,1% муравьиная кислота) Растворитель В: CH <sub>3</sub> CN (0,1% муравьиная кислота)	0,00 мин.: А: 95,0% В: 5,0% 1,00 мин.: А: 5,0% В: 95,0% 2,00 мин.: А: 5,0% В: 95,0% 2,01 мин.: А: 95,0% В: 5,0% 2,50 мин.: А: 95,0% В: 5,0%	Положит.

Метод ВЭЖХ.

Метод	Описание
<b>Ф</b>	<u>Колонка:</u> XBridge C18 (150 мм×4,6 мм, 3,5 мкм) <u>Подвижная фаза:</u> А: 10 мМ ацетат аммония в воде; В: 100% MeCN <u>Время (мин.)/%В:</u> 0/5, 1,5/5, 3/15, 7/55, 10/95, 14/95, 17/5, 20/5. <u>Температура колонки:</u> 35°C <u>Скорость потока:</u> 1,0 мл/мин. <u>Разбавитель:</u> 70:30 (MeCN:H <sub>2</sub> O)

## Метод хиральной SFC.

Метод	Описание
Г	<p><u>Колонка:</u> CHIRALPAK IA (250 мм×4,6 мм, 5 мкм)</p> <p><u>Элюент:</u> А: CO<sub>2</sub>=60%; В: метанол=40%;</p> <p><u>Обратное давление:</u> 10 МПа;</p> <p><u>Температура:</u> 26°C</p> <p><u>Скорость потока:</u> 4 г/мин.</p>
Н	<p><u>Колонка:</u> CHIRALPAK AD-H (250 мм×4,6 мм, 5 мкм)</p> <p><u>Элюент:</u> А: CO<sub>2</sub>=60%; В: 0,5% DEA в метаноле=40%;</p> <p><u>Обратное давление:</u> 10 МПа;</p> <p><u>Температура:</u> 26°C</p> <p><u>Скорость потока:</u> 5 г/мин.</p>

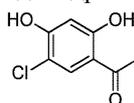
## Данные хиральной SFC.

Пример №	Хиральная чистота (%)	Время удерживания (мин.)	Энантиомерный избыток (% ee)	Метод хиральной SFC
1i	99,99	1,82	99,99	Г
3	99,35	1,64	100	Н
4	99,49	16,61	99,31	Н
9	99,82	1,73	99,64	Н
8	99,90	12,81	99,81	Н
11	99,95	1,48	99,90	Н
12	99,50	2,97	99,00	Н
14	99,02	4,32	98,66	Н
15	98,44	2,18	97,81	Н

Названия промежуточных продуктов и примеры получены с использованием программы присвоения названий соединениям в рамках "ChemBioDraw Ultra v12" или, по-другому, с использованием "ACD Name Pro 6.02".

Промежуточные продукты.

Промежуточный продукт 1. 1-(5-Хлор-2,4-дигидроксифенил)этанон



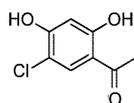
К перемешиваемому раствору 4-хлоррезорцинола (30,0 г, 208,3 ммоль) в комплексе трифторид бора-диэтиловый эфир (150 мл) добавляют по капле ледяную уксусную кислоту (20 мл) при 0°C. Реакционную смесь нагревают до 80°C и выдерживают в течение 2 дней. После полного расходования исходного материала реакционную смесь охлаждают, выливают в 10% водный раствор ацетата натрия и перемешивают в течение 1 ч. Осажденное твердое вещество отфильтровывают, сушат в вакууме в течение 1 ч, промывают диэтиловым эфиром и сушат в вакууме, получая 1-(5-хлор-2,4-дигидроксифенил)этанон (18,0 г, 47%) в виде не совсем белого твердого вещества.

<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d<sub>6</sub>): δ 12,32 (с, 1H), 11,39 (с, 1H), 7,88 (с, 1H), 6,47 (с, 1H), 2,55 (с, 3H);

ЖХМС (ESI): m/z 185/187 [M-H]<sup>-</sup>;

Rt=1,83 мин; метод А.

Промежуточный продукт 1a (альтернативное получение промежуточного продукта 1). 1-(5-Хлор-2,4-дигидроксифенил)этанон



К перемешиваемому раствору 4-хлоррезорцинола (1,0 кг, 6,92 моль) в комплексе трифторид бора-диэтиловый эфир (4 л) добавляют ледяную уксусную кислоту (411 мл). Реакционную смесь нагревают при 80°C при перемешивании в течение 2 дней. После полного расходования исходного материала реак-

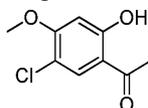
ционную смесь охлаждают до 0°C, выливают в 10% водный раствор ацетата натрия и перемешивают в течение 12 ч. Осажденное твердое вещество отделяют фильтрованием, промывают диэтиловым эфиром (100 мл) и сушат в вакууме (~44 ч), получая 1-(5-хлор-2,4-дигидроксифенил)этанон (860 г, 66%) в виде не совсем белого твердого вещества.

<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, CDCl<sub>3</sub>): δ 12,46 (с, 1H), 7,70 (с, 1H), 6,60 (с, 1H), 6,00 (с, 1H), 2,56 (с, 3H);

ЖХМС (ESI): m/z 185/187 [M-H]<sup>-</sup>;

t<sub>r</sub>=2,80 мин; метод С.

Промежуточный продукт 2. 1-(5-Хлор-2-гидрокси-4-метоксифенил)этанон



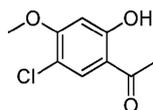
К перемешиваемому раствору 1-(5-хлор-2,4-дигидроксифенил)этанона (например, полученного как для промежуточного продукта 1) (6,0 г, 32,2 ммоль) в ацетоне (100 мл) добавляют карбонат калия (5,11 г, 37,0 ммоль) и выдерживают при RT в течение 10 мин. К этой смеси добавляют диметилсульфат (3,07 мл, 32,2 ммоль) и позволяют перемешиваться при RT в течение 2 дней. После полного расходования исходного материала реакционную смесь фильтруют и фильтрат концентрируют при пониженном давлении, получая сырой продукт, который очищают колоночной хроматографией на силикагеле (100-200 меш), используя 3% этилацетат в петролейном эфире и получая 1-(5-хлор-2-гидрокси-4-метоксифенил)этанон (4,20 г, 65%) в виде белого твердого вещества.

<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, CDCl<sub>3</sub>): δ 12,65 (с, 1H), 7,69 (с, 1H), 6,48 (с, 1H), 3,93 (с, 3H), 2,56 (с, 3H);

ЖХМС (ESI): m/z 199/201 [M-H]<sup>-</sup>;

R<sub>t</sub>=1,05 мин; метод В.

Промежуточный продукт 2а (альтернативное получение промежуточного продукта 2). 1-(5-Хлор-2-гидрокси-4-метоксифенил)этанон



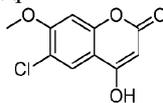
К перемешиваемому раствору 1-(5-хлор-2,4-дигидроксифенил)этанона (например, полученного как для промежуточного продукта 1а) (860 г, 4,61 моль) в ацетоне (5 л) добавляют карбонат калия (763 г, 5,53 моль) и диметилсульфат (446 мл, 4,61 моль) при 0°C и позволяют перемешиваться при RT в течение 2 дней. После расходования исходного материала реакционный раствор фильтруют и концентрируют при пониженном давлении. Сырой продукт очищают, растирая в 10% ДХМ в гексане (1,5 л; перемешивают в течение 1 ч при 10°C). Полученное твердое вещество отфильтровывают, промывают гексаном и сушат в вакууме, получая 1-(5-хлор-2-гидрокси-4-метоксифенил)этанон (800 г, 86%) в виде не совсем белого твердого вещества.

<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>): δ 12,52 (с, 1H), 7,94 (с, 1H), 6,69 (с, 1H), 3,91 (с, 3H), 2,58 (с, 3H);

ЖХМС (ESI): m/z 199/201 [M-H]<sup>-</sup>;

R<sub>t</sub>=3,62 мин; метод D.

Промежуточный продукт 3. 6-Хлор-4-гидрокси-7-метокси-2Н-хромен-2-он



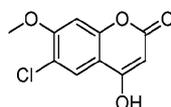
К перемешиваемому раствору гидрида натрия (60% в минеральном масле; 7,4 г, 187 ммоль) в толуоле (300 мл) добавляют раствор 1-(5-хлор-2-гидрокси-4-метоксифенил)этанона (например, полученного как для промежуточного продукта 2) (13,0 г, 65 ммоль) в толуоле (200 мл). Через 30 мин добавляют диэтилкарбонат (15,3 г, 130 ммоль) и нагревают до 120°C в течение 2 дней. По завершении взаимодействия реакционную смесь разбавляют водой и экстрагируют этилацетатом. Отделенный водный слой подкисляют разбавленным раствором соляной кислоты до pH ~2. Осажденное твердое вещество отфильтровывают и сушат в вакууме, получая 6-хлор-4-гидрокси-7-метокси-2Н-хромен-2-он (9,0 г, 61%) в виде белого твердого вещества.

<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>): δ 12,56 (с, 1H), 7,76 (с, 1H), 7,20 (с, 1H), 5,49 (с, 1H), 3,95 (с, 3H);

ЖХМС (ESI): m/z 227/229 [M]<sup>+</sup>;

R<sub>t</sub>=0,85 мин; метод В.

Промежуточный продукт 3а (альтернативное получение промежуточного продукта 3). 6-Хлор-4-гидрокси-7-метокси-2Н-хромен-2-он



К перемешиваемому раствору гидрида натрия (60% в минеральном масле; 246,5 г, 6,16 моль) в то-

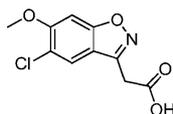
луоле (1 л) добавляют раствор 1-(5-хлор-2-гидрокси-4-метоксифенил)этанона (например, полученного как для промежуточного продукта 2а) (300 г, 1,49 моль) в толуоле (1л) в инертной атмосфере. Через 30 мин при 10°C добавляют диэтилкарбонат (292 мл, 2,41 моль) при 10°C. Реакционную смесь нагревают и перемешивают при 100°C в течение 24 ч. По завершении взаимодействия раствор оставляют охлаждаться до РТ, разбавляют ледяной водой и подкисляют бн. водной соляной кислотой (до pH ~2). Осажденное твердое вещество отфильтровывают и сушат в вакууме, получая 6-хлор-4-гидрокси-7-метокси-2Н-хромен-2-он (300 г, 88%) в виде белого твердого вещества.

<sup>1</sup>Н ЯМР (400 МГц, ДМСО-d<sub>6</sub>): δ 12,60 (ш.с, 1Н; D<sub>2</sub>O в обмене), 7,76 (с, 1Н), 7,19 (с, 1Н), 5,50 (с, 1Н), 3,95 (с, 3Н);

ЖХМС (ESI): m/z 227/279 [M<sup>+</sup>];

Rt=1,93 мин; метод А.

Промежуточный продукт 4. 2-(5-Хлор-6-метоксибензо[d]изоксазол-3-ил)уксусная кислота



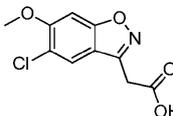
К свежеприготовленному раствору этилата натрия в этаноле (3,05 г металлического натрия, растворенного в этаноле (200 мл)) добавляют гидросиламин гидрохлорид (9,1 г, 131,1 ммоль) и 6-хлор-4-гидрокси-7-метокси-2Н-хромен-2-он (например, полученный как для промежуточного продукта 3) (3,0 г, 13,2 ммоль) в инертной атмосфере. Реакционную смесь перемешивают и нагревают при кипении с обратным холодильником (95°C) в течение 6 дней. По завершении конверсии исходного материала реакционную смесь концентрируют при пониженном давлении. Полученный остаток разбавляют водой, промывают этилацетатом и затем подкисляют разбавленным раствором соляной кислоты (до pH ~1). Осажденное твердое вещество отфильтровывают и сушат в вакууме, получая 2-(5-хлор-6-метоксибензо[d]изоксазол-3-ил)уксусную кислоту (2,0 г, 62%) в виде не совсем белого твердого вещества.

<sup>1</sup>Н ЯМР (400 МГц, ДМСО-d<sub>6</sub>): δ 12,91 (с, 1Н), 7,97 (с, 1Н), 7,55 (с, 1Н), 4,05 (с, 2Н), 3,97 (с, 3Н);

ЖХМС (ESI): m/z 242/244 [M<sup>+</sup>];

Rt=1,82 мин; метод А.

Промежуточный продукт 4 а (альтернативное получение промежуточного продукта 4). 2-(5-Хлор-6-метоксибензо[d]изоксазол-3-ил)уксусная кислота



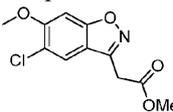
К перемешиваемому раствору гидросиламингидрохлорида (143 г, 2,20 моль) в этаноле (1,5 л) добавляют этилат натрия (150 г, 2,20 моль) при 0-10°C в инертной атмосфере. К этой смеси добавляют 6-хлор-4-гидрокси-7-метокси-2Н-хромен-2-он (например, полученный как для промежуточного продукта 3а) (100 г, 441,3 ммоль) при той же температуре. Реакционную смесь нагревают при ~80°C и перемешивают в течение 16 ч. По завершении конверсии исходного материала реакционную смесь концентрируют при пониженном давлении. Полученный остаток разбавляют водой. Полученный раствор подкисляют 2н. соляной кислотой (до pH ~2) и перемешивают в течение 1 ч. Осажденное твердое вещество отфильтровывают и сушат в вакууме (~4 ч), получая 2-(5-хлор-6-метоксибензо[d]изоксазол-3-ил)уксусную кислоту (60 г, 56%) в виде не совсем белого твердого вещества.

<sup>1</sup>Н ЯМР (400 МГц, ДМСО-d<sub>6</sub>): δ 12,85 (с, 1Н; D<sub>2</sub>O в обмене), 7,95 (с, 1Н), 7,53 (с, 1Н), 4,04 (с, 2Н), 3,97 (с, 3Н);

ЖХМС (ESI): m/z 242/244 [M+H<sup>+</sup>];

Rt=2,24 мин; метод А.

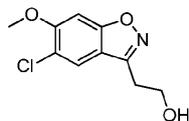
Промежуточный продукт 5. Метил 2-(5-хлор-6-метоксибензо[d]изоксазол-3-ил)ацетат



К перемешиваемому раствору 2-(5-хлор-6-метоксибензо[d]изоксазол-3-ил)уксусной кислоты (например, полученной как для промежуточного продукта 4) (2,0 г, 8,2 ммоль) в метаноле (100 мл) добавляют раствор концентрированной серной кислоты (2 мл) в метаноле (100 мл) при РТ, нагревают до кипения с обратным холодильником и затем выдерживают в течение 4 ч. После полного расходования исходного материала реакционную смесь концентрируют при пониженном давлении. Полученный остаток нейтрализуют насыщенным водным раствором NaHCO<sub>3</sub> и экстрагируют этилацетатом. Объединенные органические экстракты сушат над безводным сульфатом натрия и концентрируют при пониженном давлении, получая метил 2-(5-хлор-6-метоксибензо[d]изоксазол-3-ил)ацетат (2,0 г, 95%) в виде коричневого твердого вещества.

$^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  7,69 (с, 1H), 7,07 (с, 1H), 3,99 (м, 5H), 3,77 (с, 3H);  
ЖХМС (ESI):  $m/z$  256/258 [ $\text{M}^+$ ];  
 $R_t=2,15$  мин; метод А.

Промежуточный продукт 6. 2-(5-Хлор-6-метоксибензо[d]изоксазол-3-ил)этанол



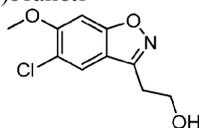
К перемешиваемому раствору литийалюминийгидрида (15,6 мл, 1 М раствора в ТГФ) добавляют раствор метил 2-(5-хлор-6-метоксибензо[d]изоксазол-3-ил)ацетата (например, полученного как для промежуточного продукта 5) (2,0 г, 7,8 ммоль) в ТГФ (100 мл) при 0°C. Реакционной смеси дают нагреться до  $R_T$  и перемешивают в течение 4 ч. После полного расходования исходного материала реакционную смесь гасят этилацетатом, а затем водным раствором сульфата натрия в течение 30 мин. Полученную гетерогенную смесь фильтруют через набивку из Celite<sup>TM</sup>. Органический слой отделяют, сушат над безводным сульфатом натрия и выпаривают при пониженном давлении. Сырой продукт очищают методом колоночной хроматографии на силикагеле (100-200 меш), используя 25% этилацетат в петролейном эфире и получая 2-(5-хлор-6-метоксибензо[d]изоксазол-3-ил)этанол (0,8 г, 44%) в виде не совсем белого твердого вещества.

$^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{DMSO-d}_6$ ):  $\delta$  8,01 (с, 1H), 7,49 (с, 1H), 4,86 (т,  $J=5,3$  Гц, 1H;  $\text{D}_2\text{O}$  в обмене), 3,96 (с, 3H), 3,80 (тд,  $J=6,4, 5,3$  Гц, 2H), 3,06 (т,  $J=6,4$  Гц, 2H);

ЖХМС (ESI):  $m/z$  228/230 [ $\text{M}+\text{H}^+$ ];

94,1%;  $R_t=2,94$  мин; метод С.

Промежуточный продукт 6а (альтернативное получение промежуточного продукта 6). 2-(5-Хлор-6-метоксибензо[d]изоксазол-3-ил)этанол



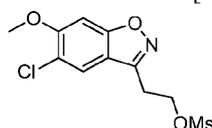
К перемешиваемому раствору этил 2-(5-хлор-6-метоксибензо[d]изоксазол-3-ил)ацетата (например, полученного как для промежуточного продукта 14) (60 г, 223 ммоль) в этаноле (1,3 л) и ТГФ (300 мл) добавляют боргидрид натрия (16,87 г, 446 ммоль) при 0°C в инертной атмосфере. Реакционную смесь нагревают при 60-70°C в течение 4 ч. После полного расходования исходного материала летучие вещества удаляют при пониженном давлении, получая остаток. Остаток разбавляют ледяной водой и экстрагируют этилацетатом (3x500 мл). Объединенные органические экстракты промывают насыщенным соевым раствором, сушат над безводным сульфатом натрия и концентрируют при пониженном давлении, получая сырой продукт, который очищают, растирая в пентане и гексане и получая 2-(5-хлор-6-метоксибензо[d]изоксазол-3-ил)этанол (44,3 г, 88%) в виде коричневого твердого вещества.

$^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{DMSO-d}_6$ ):  $\delta$  8,01 (с, 1H), 7,49 (с, 1H), 4,85 (т,  $J=5,3$  Гц, 1H;  $\text{D}_2\text{O}$  в обмене), 3,96 (с, 3H), 3,80 (тд,  $J=6,3, 5,1$  Гц, 2H), 3,06 (т,  $J=6,3$  Гц, 2H);

ЖХМС (ESI):  $m/z$  228/230 [ $\text{M}+\text{H}^+$ ];

$R_t=3,31$  мин; метод D.

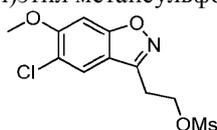
Промежуточный продукт 7. 2-(5-Хлор-6-метоксибензо[d]изоксазол-3-ил)этил метансульфонат



К перемешиваемому раствору 2-(5-хлор-6-метоксибензо[d]изоксазол-3-ил)этанола (например, полученного как для промежуточного продукта 6) (0,8 г, 3,5 ммоль) в ДХМ (60 мл) добавляют мезилхлорид (0,32 мл, 4,2 ммоль) и триэтиламин (1,82 мл, 14,0 ммоль) при 0°C. Реакционной смеси дают нагреться до  $R_T$  и перемешивают в течение 16 ч. По завершении взаимодействия реакционную смесь разбавляют водой. Органический слой отделяют, сушат над безводным сульфатом натрия и выпаривают при пониженном давлении, получая 2-(5-хлор-6-метоксибензо[d]изоксазол-3-ил)этил метансульфонат (1,0 г, сырой продукт) в виде не совсем белого твердого вещества, которое сразу берут для следующего взаимодействия без очистки.

$^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{DMSO-d}_6$ ):  $\delta$  8,11 (с, 1H), 7,54 (с, 1H), 4,61 (т,  $J=6,0$  Гц, 2H), 3,96 (с, 3H), 3,40 (т,  $J=6,0$  Гц, 2H), 3,16 (с, 3H).

Промежуточный продукт 7а (альтернативное получение промежуточного продукта 7). 2-(5-Хлор-6-метоксибензо[d]изоксазол-3-ил)этил метансульфонат



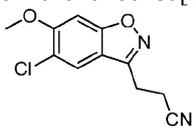
К перемешиваемому раствору 2-(5-хлор-6-метоксибензо[d]изоксазол-3-ил)этанола (например, полученного как для промежуточного продукта 6а) (44,3 г, 195,1 ммоль) в ДХМ (520 мл) добавляют триэтиламин (78,8 г, 780,6 ммоль) и мезилхлорид (44,4 г, 390,3 ммоль) при 0°C. Реакционную смесь перемешивают в течение 16 ч. По завершении взаимодействия реакцию смесь разбавляют водой и экстрагируют этилацетатом. Объединенные органические экстракты сушат над безводным сульфатом натрия и выпаривают при пониженном давлении, получая сырой продукт, который очищают, растирая в гексане и получая 2-(5-хлор-6-метоксибензо[d]изоксазол-3-ил)этил метансульфонат (54 г, 90%) в виде коричневого твердого вещества.

<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d<sub>6</sub>): δ 8,09 (с, 1H), 7,53 (с, 1H), 4,61 (т, J=6,3 Гц, 2H), 3,97 (с, 3H), 3,41 (т, J=6,3 Гц, 2H), 3,16 (с, 3H);

ЖХМС (ESI): m/z 306/308 [M+H<sup>+</sup>];

Rt=3,27 мин; метод С.

Промежуточный продукт 8. 3-(5-Хлор-6-метоксибензо[d]изоксазол-3-ил)пропаннитрил

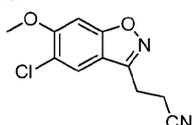


К перемешиваемому раствору 2-(5-хлор-6-метоксибензо[d]изоксазол-3-ил)этил метансульфоната (например, полученного как для промежуточного продукта 7) (1,0 г, 3,27 ммоль) в ДМСО (100 мл) добавляют цианид натрия (1,6 г, 32,7 ммоль) при RT. Реакционную смесь нагревают до 100°C и перемешивают в течение 2 ч. После расходования исходного материала реакцию смесь охлаждают и выливают в ледяную воду (100 мл). Полученный раствор экстрагируют этилацетатом. Объединенные органические экстракты сушат над безводным сульфатом натрия и выпаривают при пониженном давлении. Сырой продукт промывают диэтиловым эфиром, получая 3-(5-хлор-6-метоксибензо[d]изоксазол-3-ил)пропаннитрил (498 мг, 64%) в виде не совсем белого твердого вещества.

ЖХМС (ESI): m/z 237/239 [M+H<sup>+</sup>];

Rt=3,29 мин; метод С.

Промежуточный продукт 8а (альтернативное получение промежуточного продукта 8). 3-(5-Хлор-6-метоксибензо[d]изоксазол-3-ил)пропаннитрил



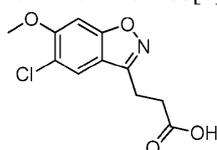
К перемешиваемому раствору 2-(5-хлор-6-метоксибензо[d]изоксазол-3-ил)этил метансульфоната (например, полученного как для промежуточного продукта 7а) (220 г, 721,3 ммоль) в ДМСО (1,5 л) добавляют NaCN (176,7 г, 3,606 моль) при RT. Реакционную смесь нагревают при 80°C в течение 4 ч. После расходования исходного материала реакцию смесь разбавляют ледяной водой и полученный раствор экстрагируют этилацетатом. Объединенные органические экстракты сушат над безводным сульфатом натрия и выпаривают при пониженном давлении. Сырой продукт промывают н-пентаном, получая 3-(5-хлор-6-метоксибензо[d]изоксазол-3-ил)пропаннитрил (154 г, 90%) в виде не совсем белого твердого вещества.

<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d<sub>6</sub>): δ 8,11 (с, 1H), 7,54 (с, 1H), 3,97 (с, 3H), 3,30 (т, J=7,2 Гц, 2H), 3,03 (т, J=7,2 Гц, 2H);

ЖХМС (ESI): m/z 237 [M+H<sup>+</sup>];

Rt=3,49 мин; метод D.

Промежуточный продукт 9. 3-(5-Хлор-6-метоксибензо[d]изоксазол-3-ил)пропионовая кислота



К перемешиваемому раствору 3-(5-хлор-6-метоксибензо[d]изоксазол-3-ил)пропаннитрила (например, полученного как для промежуточного продукта 8) (600 мг, сырой продукт) в этаноле (10 мл) и воде (2 мл) добавляют гидроксид натрия (508 мг, 12,7 ммоль). Реакционную смесь перемешивают при кипении с обратным холодильником в течение 16 ч. По завершении взаимодействия реакцию смесь кон-

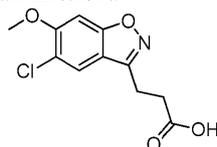
центрируют при пониженном давлении. Полученный остаток разбавляют водой и промывают этилацетатом. Водный слой подкисляют разбавленной соляной кислотой (до pH ~2) и экстрагируют этилацетатом. Объединенные органические экстракты промывают насыщенным соевым раствором, сушат над безводным сульфатом натрия и концентрируют при пониженном давлении, получая 3-(5-хлор-6-метоксибензо[d]изоксазол-3-ил)пропионовую кислоту (500 мг, 77%) в виде не совсем белого твердого вещества.

$^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц, ДМСО- $d_6$ ):  $\delta$  12,24 (ш.с, 1H;  $\text{D}_2\text{O}$  в обмене), 8,05 (с, 1H), 7,50 (с, 1H), 3,96 (с, 3H), 3,15 (т,  $J=7,3$  Гц, 2H), 2,76 (т,  $J=7,3$  Гц, 2H);

ЖХМС (ESI):  $m/z$  256/258 [ $\text{M}+\text{H}^+$ ];

$R_t=1,92$  мин; метод А.

Промежуточный продукт 9а (альтернативное получение промежуточного продукта 9). 3-(5-Хлор-6-метоксибензо[d]изоксазол-3-ил)пропионовая кислота



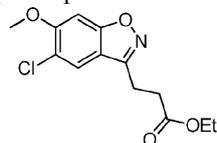
К перемешиваемому раствору 3-(5-хлор-6-метоксибензо[d]изоксазол-3-ил)пропаннитрила (например, полученного как для промежуточного продукта 8а) (154 г, 652,5 ммоль) в этаноле (1,4 л) добавляют раствор NaOH (130,5 г, 3,262 моль) в воде (840 мл) при 0°C. Реакционную смесь нагревают при 80°C в течение 16 ч. По завершении взаимодействия смесь выпаривают при пониженном давлении. Полученный остаток разбавляют ледяной водой и подкисляют разбавленной соляной кислотой (до pH ~2). Полученный раствор экстрагируют этилацетатом, объединенные органические экстракты сушат над безводным сульфатом натрия и концентрируют при пониженном давлении, получая твердое вещество. Его растирают в петролейном эфире, получая 3-(5-хлор-6-метоксибензо[d]изоксазол-3-ил)пропионовую кислоту (160 г, 96%) в виде коричневого твердого вещества.

$^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц, ДМСО- $d_6$ ):  $\delta$  12,25 (с, 1H;  $\text{D}_2\text{O}$  в обмене), 8,05 (с, 1H), 7,50 (с, 1H), 3,96 (с, 3H), 3,15 (т,  $J=7,3$  Гц, 2H), 2,76 (т,  $J=7,3$  Гц, 2H);

ЖХМС (ESI):  $m/z$  256/258 [ $\text{M}+\text{H}^+$ ];

$R_t=1,93$  мин; метод А.

Промежуточный продукт 10. Этил 3-(5-хлор-6-метоксибензо[d]изоксазол-3-ил)пропаноат



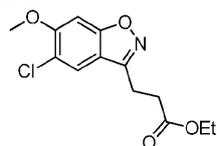
К перемешиваемому раствору 3-(5-хлор-6-метоксибензо[d]изоксазол-3-ил)пропионовой кислоты (например, полученной как для промежуточного продукта 9) (400 мг, 1,56 ммоль) в этаноле (20 мл) добавляют конц. серную кислоту (2-3 капель) и нагревают при кипении с обратным холодильником в течение 4 ч. По завершении взаимодействия реакционную смесь концентрируют при пониженном давлении. Полученный остаток нейтрализуют насыщенным раствором гидрокарбоната натрия и экстрагируют этилацетатом. Объединенные органические экстракты промывают насыщенным соевым раствором, сушат над безводным сульфатом натрия и концентрируют при пониженном давлении, получая этил 3-(5-хлор-6-метоксибензо[d]изоксазол-3-ил)пропаноат (435 мг, 98%) в виде не совсем белого твердого вещества.

$^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  7,66 (с, 1H), 7,05 (с, 1H), 4,17 (кв,  $J=7,1$  Гц, 2H), 3,99 (с, 3H), 3,23 (т,  $J=7,9$  Гц, 2H), 2,88 (т,  $J=7,9$  Гц, 2H), 1,26 (т,  $J=7,1$  Гц, 3H);

ЖХМС (ESI):  $m/z$  284/286 [ $\text{M}+\text{H}^+$ ];

$R_t=2,43$  мин; метод А.

Промежуточный продукт 10а (альтернативное получение промежуточного продукта 10). Этил 3-(5-хлор-6-метоксибензо[d]изоксазол-3-ил)пропаноат



К перемешиваемому раствору 3-(5-хлор-6-метоксибензо[d]изоксазол-3-ил)пропионовой кислоты (например, полученной как для промежуточного продукта 9а) (160 г, 627,4 ммоль) в этаноле (1,6 л) добавляют по капле конц. серную кислоту (160 мл) при 10°C. Реакционную смесь нагревают при кипении с обратным холодильником в течение 4 ч. По завершении взаимодействия смесь концентрируют при пониженном давлении. Полученный остаток нейтрализуют насыщенным раствором гидрокарбоната натрия. Осажденное твердое вещество отделяют фильтрованием и промывают петролейным эфиром, получая этил 3-(5-хлор-6-метоксибензо[d]изоксазол-3-ил)пропаноат (150 г, 84%) в виде коричневого твердого

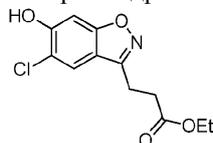
вещества.

$^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{DMSO-d}_6$ ):  $\delta$  8,06 (с, 1H), 7,49 (с, 1H), 4,06 (кв,  $J=7,1$  Гц, 2H), 3,96 (с, 3H), 3,19 (т,  $J=7,3$  Гц, 2H), 2,84 (т,  $J=7,3$  Гц, 2H), 1,15 (т,  $J=7,1$  Гц, 3H);

ЖХМС (ESI):  $m/z$  284/286  $[\text{M}+\text{H}^+]$ ;

$R_t=2,41$  мин; метод А.

Промежуточный продукт 11. Этил 3-(5-хлор-6-гидроксibenзо[d]изоксазол-3-ил)пропаноат



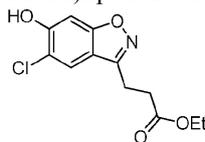
К перемешиваемому раствору этил 3-(5-хлор-6-метоксибензо[d]изоксазол-3-ил)пропаноата (например, полученного как для промежуточного продукта 10) (415 мг, 1,46 ммоль) в ДХМ (20 мл) добавляют по частям безводный хлорид алюминия (975 мг, 7,33 ммоль) при  $0^\circ\text{C}$ . Реакционную смесь нагревают до температуры кипения с обратным холодильником и выдерживают в течение 16 ч. По завершении взаимодействия реакцию смесь разбавляют водой (20 мл). Органический слой отделяют, промывают насыщенным соевым раствором, сушат над безводным сульфатом натрия и концентрируют при пониженном давлении. Сырой продукт очищают методом колоночной хроматографии на силикагеле (100-200 меш), используя 20% этилацетат в гексане в качестве элюента и получая этил 3-(5-хлор-6-гидроксibenзо[d]изоксазол-3-ил)пропаноат (338 мг, 86%) в виде не совсем белого твердого вещества.

$^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{DMSO-d}_6$ ):  $\delta$  11,12 (с, 1H), 7,97 (с, 1H), 7,12 (с, 1H), 4,06 (кв,  $J=7,1$  Гц, 2H), 3,16 (т,  $J=7,3$  Гц, 2H), 2,82 (т,  $J=7,3$  Гц, 2H), 1,15 (т,  $J=7,1$  Гц, 3H);

ЖХМС (ESI):  $m/z$  270/272  $[\text{M}+\text{H}^+]$ ;

$R_t=2,14$  мин; метод А.

Промежуточный продукт 11а (альтернативное получение промежуточного продукта 11). Этил 3-(5-хлор-6-гидроксibenзо[d]изоксазол-3-ил)пропаноат



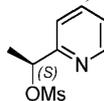
К перемешиваемому раствору этил 3-(5-хлор-6-метоксибензо[d]изоксазол-3-ил)пропаноата (например, полученного как для промежуточного продукта 10а) (150 г, 528,7 ммоль) в ДХМ (2,5 л) добавляют по частям хлорид алюминия (351,5 г, 2643 ммоль) при  $0^\circ\text{C}$ . Реакционную смесь нагревают при кипении с обратным холодильником в течение 16 ч. По завершении взаимодействия смесь разбавляют водой. Органический слой отделяют, промывают насыщенным соевым раствором, сушат над безводным сульфатом натрия и концентрируют при пониженном давлении. Сырое твердое вещество промывают петролевым эфиром, получая этил 3-(5-хлор-6-гидроксibenзо[d]изоксазол-3-ил)пропаноат (90 г, 63%) в виде коричневого твердого вещества.

$^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{DMSO-d}_6$ ):  $\delta$  11,11 (с, 1H;  $\text{D}_2\text{O}$  в обмене), 7,97 (с, 1H), 7,12 (с, 1H), 4,06 (кв,  $J=7,1$  Гц, 2H), 3,16 (т,  $J=7,3$  Гц, 2H), 2,82 (т,  $J=7,3$  Гц, 2H), 1,15 (т,  $J=7,1$  Гц, 3H);

ЖХМС (ESI):  $m/z$  270/272  $[\text{M}^+]$ ;

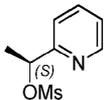
$R_t=2,40$  мин; метод А.

Промежуточный продукт 12. (S)-1-(Пиридин-2-ил)этил метансульфонат



К перемешиваемому раствору (S)-1-(пиридин-2-ил)этанола (150 мг, 1,21 ммоль) в ДХМ (10 мл) добавляют триэтиламин (0,25 мл, 1,82 ммоль) и мезилхлорид (0,11 мл, 1,46 ммоль) при  $0^\circ\text{C}$ . Реакционную смесь перемешивают при  $0^\circ\text{C}$  в течение 30 мин. По завершении взаимодействия реакцию смесь разбавляют водой и органический слой отделяют. Органическую фазу сушат над безводным сульфатом натрия и выпаривают при пониженном давлении, получая (S)-1-(пиридин-2-ил)этил метансульфонат (215 мг) в виде густой жидкости, которую сразу берут для следующего взаимодействия без очистки.

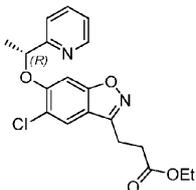
Промежуточный продукт 12а (альтернативное получение промежуточного продукта 12). (S)-1-(Пиридин-2-ил)этил метансульфонат



К перемешиваемому раствору (S)-1-(пиридин-2-ил)этанола (35 г, 284,2 ммоль) в ДХМ (700 мл) добавляют триэтиламин (42,79 г, 423,6 ммоль) и мезилхлорид (36,2 г, 317,8 ммоль) при  $0^\circ\text{C}$ . Реакционную смесь перемешивают при  $R_T$  в течение 2 ч. По завершении взаимодействия реакционный раствор про-

мывают насыщенным соевым раствором и органическую фазу выпаривают при пониженном давлении, получая (S)-1-(пиридин-2-ил)этил метансульфонат (57 г, 99%) в виде розовой жидкости, которую сразу берут для следующего взаимодействия без очистки.

Промежуточный продукт 13. (R)-Этил 3-(5-хлор-6-(1-(пиридин-2-ил)этокси)бензо[d]изоксазол-3-ил)пропаноат



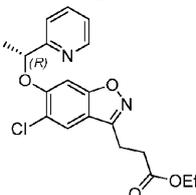
К перемешиваемому раствору этил 3-(5-хлор-6-гидроксibenzo[d]изоксазол-3-ил)пропаноата (например, полученного как для промежуточного продукта 11) (150 мг, 0,55 ммоль) в ДМФА (6 мл) добавляют карбонат калия (115 мг, 0,83 ммоль) и раствор (S)-1-(пиридин-2-ил)этил метансульфоната (например, полученного как для промежуточного продукта 12) (168 мг, 0,83 ммоль) в ДМФА (6 мл) при РТ. Реакционную смесь нагревают при 60°C в течение 12 ч. По завершении взаимодействия реакцию смесь разбавляют водой и экстрагируют этилацетатом (2×25 мл). Объединенные органические экстракты промывают насыщенным соевым раствором, сушат над безводным сульфатом натрия и выпаривают при пониженном давлении, получая сырой продукт. Сырой продукт очищают методом колоночной хроматографии на силикагеле (100-200 меш), используя 20% этилацетат в гексане в качестве элюента и получая (R)-этил 3-(5-хлор-6-(1-(пиридин-2-ил)этокси)бензо[d]изоксазол-3-ил)пропаноат (180 мг, 86%) в виде масла.

<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d<sub>6</sub>): δ 8,59 (м, 1H), 8,08 (с, 1H), 7,83 (тд, J=7,7, 1,8 Гц, 1H), 7,51 (дт, J=7,7, 1,1 Гц, 1H), 7,38 (с, 1H), 7,33 (ддд, J=7,7, 4,8, 1,1 Гц, 1H), 5,77 (кв, J=6,3 Гц, 1H), 4,06 (кв, J=7,1 Гц, 2H), 3,16 (т, J=7,3 Гц, 2H), 2,83 (т, J=7,3 Гц, 2H), 1,68 (д, J=6,3 Гц, 3H), 1,15 (т, J=7,1 Гц, 3H);

ЖХМС (ESI): m/z 375/377 [M+H<sup>+</sup>];

Rt=2,50 мин; метод А.

Промежуточный продукт 13а (альтернативное получение промежуточного продукта 13). (R)-Этил 3-(5-хлор-6-(1-(пиридин-2-ил)этокси)бензо[d]изоксазол-3-ил)пропаноат



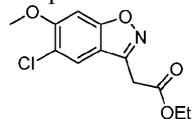
К перемешиваемому раствору этил 3-(5-хлор-6-гидроксibenzo[d]изоксазол-3-ил)пропаноата (например, полученного как для промежуточного продукта 11а) (48 г, 177,9 ммоль) в ДМФА (800 мл) добавляют карбонат калия (61 г, 442 ммоль) и (S)-1-(пиридин-2-ил)этил метансульфонат (например, полученный как для промежуточного продукта 12а) (57 г, 283,5 ммоль) при 0-10°C. Реакционную смесь нагревают при 75-80°C в течение 16 ч. По завершении взаимодействия реакцию смесь разбавляют насыщенным раствором хлорида аммония и экстрагируют этилацетатом. Объединенные органические экстракты выпаривают при пониженном давлении. Сырой продукт очищают методом колоночной хроматографии на силикагеле (100-200 меш), элюируя 13% этилацетатом в петролейном эфире и получая (R)-этил 3-(5-хлор-6-(1-(пиридин-2-ил)этокси)бензо[d]изоксазол-3-ил)пропаноат (54 г, 81%) в виде бледно-желтого полутвердого вещества.

<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d<sub>6</sub>): δ 8,58 (м, 1H), 8,08 (с, 1H), 7,82 (тд, J=7,7, 1,8 Гц, 1H), 7,51 (дт, J=7,9, 1,1 Гц, 1H), 7,37 (с, 1H), 7,32 (ддд, J=7,7, 4,9, 1,1 Гц, 1H), 5,76 (кв, J=6,4 Гц, 1H), 4,04 (кв, J=7,1 Гц, 2H), 3,16 (т, J=7,3 Гц, 2H), 2,81 (т, J=7,3 Гц, 2H), 1,68 (д, J=6,4 Гц, 3H), 1,14 (т, J=7,1 Гц, 3H);

ЖХМС (ESI): m/z 375/377 [M+H<sup>+</sup>];

Rt=2,51 мин; метод А.

Промежуточный продукт 14. Этил 2-(5-хлор-6-метоксибензо[d]изоксазол-3-ил)уксусной кислоты



К перемешиваемому раствору 2-(5-хлор-6-метоксибензо[d]изоксазол-3-ил)уксусной кислоты (например, полученной как для промежуточного продукта 4а) (60 г, 248,3 ммоль) в этаноле (750 мл) добавляют по капле конц. серную кислоту (60 мл) при 10°C. Реакционную смесь нагревают до кипения с обратным холодильником и выдерживают в течение 2 ч. После полного расходования исходного материала реакцию смесь концентрируют при пониженном давлении. Остаток нейтрализуют насыщенным

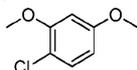
водным раствором гидрокарбоната натрия и экстрагируют этилацетатом. Объединенные органические экстракты сушат над безводным сульфатом натрия и концентрируют при пониженном давлении, получая этил 2-(5-хлор-6-метоксибензо[d]изоксазол-3-ил)ацетат (60 г, 90%) в виде коричневого твердого вещества.

$^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  7,69 (с, 1H), 7,05 (с, 1H), 4,21 (кв,  $J=7,1$  Гц, 2H), 3,97 (с, 3H), 3,94 (с, 2H), 1,26 (т,  $J=7,1$  Гц, 3H);

ЖХМС (ESI):  $m/z$  270/272  $[\text{M}+\text{H}^+]$ ;

$R_t=2,37$  мин; метод А.

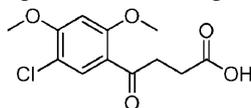
Промежуточный продукт 15: 1-хлор-2,4-диметоксибензол



К 4-хлоррезорцинолу (100 г, 691,8 ммоль) в ацетоне (1000 мл) добавляют карбонат калия (286,4 г, 2075,3 ммоль) и реакционную смесь перемешивают при комнатной температуре в течение 30 мин. Добавляют диметилсульфат (500 мл), смесь нагревают до  $60^\circ\text{C}$  и перемешивают в течение 16 ч. Смесь фильтруют и фильтрат концентрируют, получая 1-хлор-2,4-диметоксибензол в виде желтого масла (124 г, сырой продукт).

$^1\text{H}$  ЯМР (300 МГц,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  7,23 (с, 1H), 6,51 (д,  $J=2,7$  Гц, 1H), 6,43 (дд,  $J=8,7, 2,7$  Гц, 1H), 3,88 (с, 3H), 3,80 (с, 3H)].

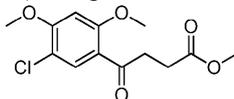
Промежуточный продукт 16. 4-(5-Хлор-2,4-диметоксифенил)-4-оксобутановая кислота



К 1-хлор-2,4-диметоксибензолу (например, полученному как для промежуточного продукта 15, 124 г, 691,8 ммоль) в ДХМ (1000 мл) добавляют сукциновый ангидрид (76,2 г, 760,98 ммоль) при  $0^\circ\text{C}$ . Добавляют хлорид алюминия (120 г, 899,34 ммоль) также при  $0^\circ\text{C}$ , реакционную смесь нагревают до комнатной температуры и перемешивают в течение 30 мин. Смесь выливают в воду со льдом (1000 мл), фильтруют и сушат, получая 4-(5-хлор-2,4-диметоксифенил)-4-оксобутановую кислоту в виде белого твердого вещества (127 г).

ЖХМС (метод I):  $R_t=1,40$  мин,  $[\text{M}+\text{H}]^+$  273.

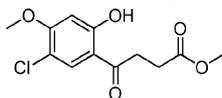
Промежуточный продукт 17. Метил 4-(5-хлор-2,4-диметоксифенил)-4-оксобутаноат



К 4-(5-хлор-2,4-диметоксифенил)-4-оксобутановой кислоте (например, полученной как для промежуточного продукта 16, 127 г, 465,7 ммоль) в MeOH (500 мл) добавляют тионилхлорид (66,5 г, 558,8 ммоль) при  $0^\circ\text{C}$ . Реакционную смесь нагревают до комнатной температуры и перемешивают в течение 16 ч. Растворитель удаляют, добавляют к остатку воду (500 мл) и смесь экстрагируют ДХМ ( $3 \times 500$  мл). Объединенные органические фазы сушат над сульфатом натрия и очищают методом колоночной хроматографии на силикагеле [диоксид кремния, 200-300 меш, 1000 г, элюируют от смеси петролейный эфир/этилацетат 4:1 до ДХМ/MeOH 100:1], получая метил 4-(5-хлор-2,4-диметоксифенил)-4-оксобутаноат в виде розового твердого вещества (120,4 г).

ЖХМС (метод I):  $R_t=1,54$  мин,  $[\text{M}+\text{H}]^+$  287.

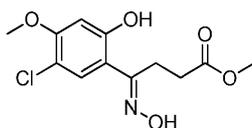
Промежуточный продукт 18. Метил 4-(5-хлор-2-гидрокси-4-метоксифенил)-4-оксобутаноат



К метил 4-(5-хлор-2,4-диметоксифенил)-4-оксобутаноату (например, полученному как для промежуточного продукта 17, 120,4 г, 420 ммоль) в MeCN (800 мл) добавляют йодид натрия (93,9 г, 630 ммоль) и хлорид алюминия (56 г, 420 ммоль). После добавления смесь выливают в воду со льдом (1000 мл) и экстрагируют этилацетатом ( $4 \times 600$  мл). Объединенные органические фазы концентрируют и очищают методом колоночной хроматографии на силикагеле [диоксид кремния, 200-300 меш, 500 г, элюируют смесью петролейный эфир/этилацетат 5:1 до ДХМ/MeOH 100:1], получая метил 4-(5-хлор-2-гидрокси-4-метоксифенил)-4-оксобутаноат в виде желтого твердого вещества (95,3 г).

ЖХМС (метод I):  $R_t=1,57$  мин,  $[\text{M}+\text{H}]^+$  273.

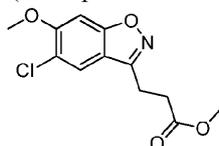
Промежуточный продукт 19. Метил 4-(5-хлор-2-гидрокси-4-метоксифенил)-4-(гидроксиимино)-бутаноат



К метил 4-(5-хлор-2-гидрокси-4-метоксифенил)-4-оксобутаноату (например, полученному как для промежуточного продукта 18, 95,3 г, 272,68 ммоль) в смеси пиридин/MeOH (1:1, 500 мл) добавляют гидроксилзамингидрохлорид (72,6 г, 1044,6 ммоль) и реакционную смесь перемешивают при 100°C в течение 16 ч. Растворитель удаляют, добавляют к остатку воду (500 мл) и смесь экстрагируют ДХМ (3×500 мл). Растворитель удаляют из объединенной органической фазы и остаток очищают методом колоночной хроматографии на силикагеле [диоксид кремния, 200-300 меш, 500 г, элюируют ДХМ: MeOH 100:1], получая метил 4-(5-хлор-2-гидрокси-4-метоксифенил)-4-(гидроксиимино)бутаноат в виде желтого твердого вещества (50 г).

ЖХМС (метод I): Rt=1,48 мин, [M+H]<sup>+</sup> 288.

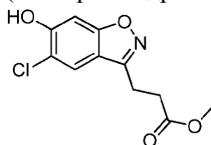
Промежуточный продукт 20. Метил 3-(5-хлор-6-метоксибензо[d]изоксазол-3-ил)пропаноат



Метил 4-(5-хлор-2-гидрокси-4-метоксифенил)-4-(гидроксиимино)бутаноат (например, полученный как для промежуточного продукта 19, 53,4 г, 185,6 ммоль) добавляют к смеси пиридин/уксусный ангидрид (1:1, 500 мл), реакционную смесь перемешивают при 110°C в течение 16 ч. и затем при 120°C в течение 16 ч. Растворитель удаляют и остаток очищают методом колоночной хроматографии на силикагеле [диоксид кремния, 200-300 меш, 500 г, элюируют смесью петролейный эфир/этилацетат 5:1 до ДХМ/MeOH 100:1], получая 2 порции метил 3-(5-хлор-6-метоксибензо[d]изоксазол-3-ил)пропаноата (фиолетовое твердое вещество, 20 г) и (белое твердое вещество, 9 г).

ЖХМС (метод I): Rt=1,53 мин, [M+H]<sup>+</sup> 270 для обеих порций.

Промежуточный продукт 21. Метил 3-(5-хлор-6-гидроксибензо[d]изоксазол-3-ил)пропаноат



К метил 3-(5-хлор-6-метоксибензо[d]изоксазол-3-ил)пропаноату (например, полученному как для промежуточного продукта 20, 29 г, 107,53 ммоль) в ДХМ (500 мл) добавляют хлорид алюминия (72 г, 537,7 ммоль) при комнатной температуре и реакционную смесь перемешивают при комнатной температуре в течение 16 ч. Смесь выливают в воду со льдом (500 мл), экстрагируют ДХМ (3×400 мл) и сушат над сульфатом натрия. Растворитель удаляют и остаток очищают методом колоночной хроматографии на силикагеле [диоксид кремния, 200-300 меш, 200 г, элюируют смесью ДХМ/петролейный эфир 1:1 до смеси ДХМ/этилацетат 100:3], получая 3-(5-хлор-6-гидроксибензо[d]изоксазол-3-ил)пропаноат в виде желтого твердого вещества (22 г).

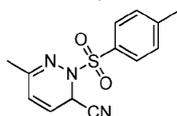
ЖХМС (метод I): Rt=1,39 мин, [M+H]<sup>+</sup> 256.

Промежуточный продукт 22. (R)-Метил 3-(5-хлор-6-(1-(пиридин-2-ил)этокси)бензо[d]изоксазол-3-ил)пропаноат.

К метил 3-(5-хлор-6-гидроксибензо[d]изоксазол-3-ил)пропаноату (например, полученному как для промежуточного продукта 21, 21,5 г, 84,1 ммоль) в ТГФ (300 мл) добавляют (S)-1-(пиридин-2-ил)этанол (10,3 г, 84,1 ммоль), трифенилфосфин (26,5 г, 100,92 ммоль), диэтилазодикарбоксилат (17,6 г, 100,92 ммоль) и реакционную смесь перемешивают при комнатной температуре в течение 16 ч. Растворитель удаляют и остаток очищают методом колоночной хроматографии на силикагеле [диоксид кремния: 200-300 меш, 300 г, элюируют смесью петролейный эфир/этилацетат 7:1], получая (R)-метил 3-(5-хлор-6-(1-(пиридин-2-ил)этокси)бензо[d]изоксазол-3-ил)пропаноат в виде бледно-желтого масла (28 г).

ЖХМС (метод I): Rt=1,61 мин, [M+H]<sup>+</sup> 361.

Промежуточный продукт 23. 6-Метил-2-тозил-2,3-дигидропиридазин-3-карбонитрил

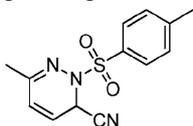


К раствору 3-метилпиридазина (47 г, 500 ммоль) в ДХМ (500 мл) добавляют триметилсилилцианид (90 г, 900 ммоль) и хлорид алюминия (0,4 г) и смесь перемешивают при комнатной температуре в течение

ние 30 мин. Добавляют по капле паратолуолсульфонилхлорид (163,8 г, 900 ммоль) в ДХМ при комнатной температуре и реакционную смесь перемешивают при комнатной температуре в течение 16 ч. Растворитель выпаривают и оставшееся твердое вещество промывают этанолом (300 мл), получая 6-метил-2-тозил-2,3-дигидропиридазин-3-карбонитрил в виде белого твердого вещества (115 г).

$^1\text{H}$  ЯМР (300 МГц,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  7,95 (д,  $J=8,4$  Гц, 2H), 7,37 (д,  $J=8,0$  Гц, 2H), 6,23 (дд,  $J=9,2, 6,7$  Гц, 1H), 6,14-6,06 (м, 1H), 5,70 (д,  $J=6,7$  Гц, 1H), 2,46 (с, 3H), 2,15 (с, 3H).

Промежуточный продукт 23а (альтернативное получение промежуточного продукта 23). 6-Метил-2-тозил-2,3-дигидропиридазин-3-карбонитрил

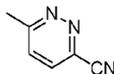


К раствору 3-метилпиридазина (289 г, 3,07 моль) в ДХМ (4 л) добавляют триметилсилилцианид (368 г, 3,68 моль) и хлорид алюминия (2,5 г, 18,8 ммоль) и реакционную смесь перемешивают при комнатной температуре в течение 30 мин. Добавляют порциями паратолуолсульфонилхлорид (670 г, 3,68 моль) при комнатной температуре и реакционную смесь перемешивают при комнатной температуре в течение 3 ч. Растворитель выпаривают и твердое вещество промывают этанолом (2 л), получая 6-метил-2-тозил-2,3-дигидропиридазин-3-карбонитрил в виде белого твердого вещества (688 г).

$^1\text{H}$  ЯМР (300 МГц,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  7,95 (д,  $J=8,3$  Гц, 2H), 7,37 (д,  $J=8,1$  Гц, 2H), 6,23 (дд,  $J=9,2, 6,7$  Гц, 1H), 6,10 (д,  $J=9,2$  Гц, 1H), 5,70 (д,  $J=6,7$  Гц, 1H), 2,46 (с, 3H), 2,14 (с, 3H)

ЖХМС(А):  $R_t=1,47$  мин,  $\text{MH}^+$  276.

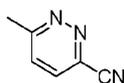
Промежуточный продукт 24. 6-Метилпиридазин-3-карбонитрил



К раствору 6-метил-2-тозил-2,3-дигидропиридазин-3-карбонитрила (например, полученного как для промежуточного продукта 23 115 г, 0,41 моль) в ТГФ (1 л) добавляют по капле 1,8-дизабицикло[5,4,0]ундец-7-ен (75 г, 0,49 моль) при комнатной температуре. Реакционную смесь перемешивают при комнатной температуре в течение 2 ч, растворитель выпаривают и добавляют ДХМ (2 л). Смесь промывают водой (1 л), сушат и концентрируют. Остаток очищают колоночной хроматографией [диоксид кремния, 200-300 меш, 500 г, элюируют смесью петролейный эфир/этилацетат 1:2], получая 6-метилпиридазин-3-карбонитрил в виде желтого твердого вещества (37,6 г).

ЖХМС (метод I):  $R_t=0,93$  мин,  $[\text{M}+\text{H}]^+$  120.

Промежуточный продукт 24а (альтернативное получение промежуточного продукта 24). 6-Метилпиридазин-3-карбонитрил.

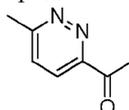


К раствору 6-метил-2-тозил-2,3-дигидропиридазин-3-карбонитрила (688 г, 2,5 моль) в ТГФ (3 л, безводный) добавляют по капле 1,8-дизабицикло[5,4,0]ундец-7-ен (400 г, 2,63 моль) при комнатной температуре и реакционную смесь перемешивают при комнатной температуре в течение 2 ч. Растворитель выпаривают и добавляют к остатку ДХМ (3 л). Смесь промывают водой (2 л), сушат сульфатом магния и выпаривают растворитель. Остаток очищают колоночной хроматографией (диоксид кремния, 2 кг, элюируют смесью петролейный эфир/этилацетат 1:1), получая 6-метилпиридазин-3-карбонитрил в виде желтого твердого (228 г).

$^1\text{H}$  ЯМР (300 МГц,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  7,74 (д,  $J=8,6$  Гц, 1H), 7,52 (д,  $J=8,6$  Гц, 1H), 2,86 (с, 3H);

ЖХМС (способ I):  $R_t=1,01$  мин,  $\text{MH}^+$  120.

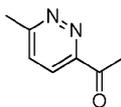
Промежуточный продукт 25. 1-(6-Метилпиридазин-3-ил)этанон.



К раствору 6-метилпиридазин-3-карбонитрила (например, полученного как для промежуточного продукта 24, 28 г, 250 ммоль) в толуоле (300 мл) и диэтиловом эфире (300 мл) добавляют по капле метилмагнийбромид (3 M в эфире, 208 мл, 625 ммоль) при  $-10^\circ\text{C}$ . Реакционную смесь перемешивают при  $0^\circ\text{C}$  в течение 2 ч. Добавляют соляную кислоту (2N, 400 мл) и перемешивают при  $0^\circ\text{C}$  в течение 15 мин, затем водную фазу подщелачивают бикарбонатом натрия. Смесь экстрагируют ДХМ (3×500 мл), сушат и выпаривают. Остаток очищают методом флэш-хроматографии [диоксид кремния, 200-300 меш, 500 г, элюируют смесью петролейный эфир/этилацетат 2:1], получая 1-(6-метилпиридазин-3-ил)этанон в виде коричневого твердого вещества (20 г).

ЖХМС (метод I):  $R_t=1,08$  мин,  $[\text{M}+\text{H}]^+$  137.

Промежуточный продукт 25а (альтернативное получение промежуточного продукта 25). 1-(6-Метилпиридазин-3-ил)этанон.



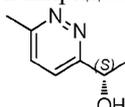
К раствору 6-метилпиридазин-3-карбонитрила (228 г, 1,92 моль) в толуоле (2 л, безводный) и диэтиловом эфире (2 л, безводным) добавляют по капле метилмагнийбромид (3 М в эфире, 0,77 л, 2,3 моль) при  $-10^{\circ}\text{C}$  в атмосфере азота. Реакционную смесь перемешивают при  $0^{\circ}\text{C}$  в течение 1 ч и гасят, добавляя соляную кислоту (2н, 2 л). Водную фазу отделяют и регулируют pH до 7-8 бикарбонатом натрия (твердым). Водную фазу экстрагируют ДХМ (3×2 л), сушат сульфатом магния и выпаривают. Остаток очищают колоночной хроматографией (диоксид кремния: 100-200 меш, 2 кг, элюируют смесью петролейный эфир/этилацетат 1:1), получая 1-(6-метилпиридазин-3-ил)этанон в виде коричневого твердого вещества (151 г, 58%).

$^1\text{H}$  ЯМР (300 МГц,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  8,02 (д,  $J=8,6$  Гц, 1H), 7,48 (д,  $J=8,6$  Гц, 1H), 2,87 (с, 3H), 2,81 (с, 3H); ЖХМС (метод I):  $R_t=1,11$  мин,  $\text{MH}^+$  137.

Часть этого материала (70 г, 515 ммоль) растворяют в соляной кислоте (2н, 500 мл), реакционную смесь перемешивают при комнатной температуре в течение 2 ч, затем регулируют pH до 8 бикарбонатом натрия (твердого). Смесь экстрагируют ДХМ (3×500 мл), сушат сульфатом магния и растворитель выпаривают, получая 1-(6-метилпиридазин-3-ил)этанон в виде коричневого твердого вещества (68 г).

$^1\text{H}$  ЯМР (300 МГц,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  8,00 (д,  $J=8,6$  Гц, 1H), 7,47 (д,  $J=8,6$  Гц, 1H), 2,87 (с, 3H), 2,80 (с, 3H); ЖХМС (метод I):  $R_t=1,11$  мин,  $\text{MH}^+$  137.

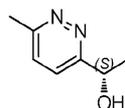
Промежуточный продукт 26. (S)-1-(6-Метилпиридазин-3-ил)этанол



К раствору (R)-3,3-дифенил-1-метилпирролидино[1,2-с]-1,3,2-оксазаборолы (R-CBS, 1 М в толуоле, 10 мл, 10 ммоль) в ТГФ (50 мл) добавляют комплекс боран-метилсульфид (2 М, 5 мл, 10 ммоль) и реакционную смесь перемешивают при комнатной температуре в течение 1 ч. Добавляют 1-(6-метилпиридазин-3-ил)этанон (например, полученный как для промежуточного продукта 25, 1,36 г, 10 ммоль) и реакционную смесь перемешивают при комнатной температуре в течение 4 ч в атмосфере азота. Добавляют MeOH, растворитель выпаривают и остаток очищают методом флэш-хроматографии [диоксид кремния: 200-300 меш, 40 г, элюируют смесью петролейный эфир/этилацетат 1:1 до ДХМ/MeOH 10:1], получая (S)-1-(6-метилпиридазин-3-ил)этанол (330 мг).

ЖХМС (метод I):  $R_t=0,55$  мин,  $[\text{M}+\text{H}]^+$  139.

Промежуточный продукт 26а (альтернативное получение промежуточного продукта 26). (S)-1-(6-Метилпиридазин-3-ил)этанол

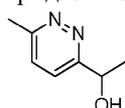


К раствору 1-(6-метилпиридазин-3-ил)этанола (58,7 г, 431 ммоль) и  $\text{RuCl}_2[(\text{R})\text{-xylbinap}][(\text{R})\text{-daipen}]$  (CAS No. 220114-32-9, 1,05 г, 0,862 ммоль) в изопропанолу (800 мл) добавляют трет-бутилат калия (10,5 г, 86,2 моль) и реакционную смесь перемешивают при комнатной температуре в атмосфере водорода (344,7 кПа) в течение 72 ч. Летучие вещества выпаривают и остаток очищают колоночной хроматографией [диоксид кремния: 100-200 меш, 1 кг, элюируют смесью ДХМ/MeOH 20:1], получая (S)-1-(6-метилпиридазин-3-ил)этанол в виде коричневого твердого вещества (17 г).

$^1\text{H}$  ЯМР (300 МГц,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  7,46 (д,  $J=8,6$  Гц, 1H), 7,35 (д,  $J=8,6$  Гц, 1H), 5,11 (кв,  $J=6,5$  Гц, 1H), 4,11 (с, 1H), 2,72 (с, 3H), 1,57 (д,  $J=6,6$  Гц, 3H);

ЖХМС (метод I):  $R_t=0,50$  мин,  $\text{MH}^+$  139.

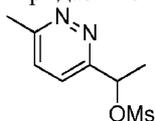
Промежуточный продукт 27. 1-(6-Метилпиридазин-3-ил)этанол



К раствору 1-(6-метилпиридазин-3-ил)этанола (например, полученного как для промежуточного продукта 25, 10 г, 73,5 ммоль) в MeOH (50 мл) добавляют при комнатной температуре боргидрид натрия (5,58 г, 147 ммоль) и реакционную смесь перемешивают при комнатной температуре в течение 2 ч. Растворитель выпаривают и добавляют ДХМ. Смесь фильтруют и остаток промывают ДХМ. Объединенные органические фазы выпаривают и остаток очищают методом флэш-хроматографии [диоксид кремния, 200-300 меш, 80 г, элюируют смесью ДХМ/MeOH 20:1], получая 1-(6-метилпиридазин-3-ил)этанол в виде масла (8,2 г).

ЖХМС (метод I): Rt=0,55 мин, [M+H]<sup>+</sup> 139.

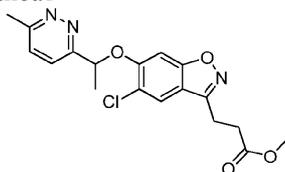
Промежуточный продукт 28. 1-(6-Метилпиридазин-3-ил)этил метансульфонат



К раствору 1-(6-метилпиридазин-3-ил)этанола (например, полученного как для промежуточного продукта 27, 8,2 г, 59,4 ммоль) в ДХМ (100 мл) добавляют триэтиламин (7,2 г, 71,3 ммоль) и метансульфонилхлорид (8,55 г, 59,4 ммоль) и реакционную смесь перемешивают при комнатной температуре в течение 2 ч. Реакционную смесь гасят водой (50 мл), экстрагируют ДХМ (3×50 мл), объединенную органическую фазу сушат и растворитель выпаривают. Остаток очищают методом флэш-хроматографии [диоксид кремния; 200-300 меш, 80 г, элюируют смесью ДХМ/MeOH 20:1], получая 1-(6-метилпиридазин-3-ил)этил метансульфонат в виде коричневого масла (9,8 г).

ЖХМС (метод I): Rt=1,16 мин, [M+H]<sup>+</sup> 217.

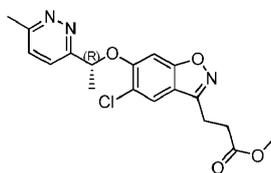
Промежуточный продукт 29. Метил 3-(5-хлор-6-(1-(6-метилпиридазин-3-ил)этокси)бензо[d]изоксазол-3-ил)пропаноат



К метил 3-(5-хлор-6-гидроксибензо[d]изоксазол-3-ил)пропаноату (например, полученному как для промежуточного продукта 21, 7,67 г, 30 ммоль) и 1-(6-метилпиридазин-3-ил)этил метансульфонату (например, полученному как для промежуточного продукта 28, 30 ммоль) в MeOH (500 мл) добавляют карбонат калия (8,28 г, 60 ммоль) и реакционную смесь перемешивают при 70°C в течение 16 ч. Растворитель выпаривают и остаток очищают методом колоночной хроматографии на силикагеле [диоксид кремния, 200-300 меш, 150 г, элюируют смесью ДХМ/этилацетат 10:1], получая метил 3-(5-хлор-6-(1-(6-метилпиридазин-3-ил)этокси)бензо[d]изоксазол-3-ил)пропаноат в виде белого твердого вещества (8,5 г).

ЖХМС (метод I): Rt =1,48 мин, [M+H]<sup>+</sup> 376.

Промежуточный продукт 30. (R)-Метил 3-(5-хлор-6-(1-(6-метилпиридазин-3-ил)этокси)бензо[d]изоксазол-3-ил)пропаноат



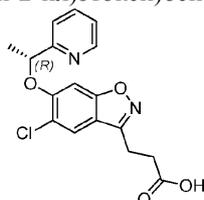
К раствору (S)-1-(6-метилпиридазин-3-ил)этанола (20,7 г, 150 ммоль) и метил 3-(5-хлор-6-гидроксибензо[d]изоксазол-3-ил)пропаноата (38,2 г, 150 ммоль) в ТГФ (200 мл, безводный) и толуоле (200 мл, безводный) добавляют диэтилазодикарбоксилат (31,3 г, 180 ммоль) и трифенилфосфин (47,2 г, 180 ммоль). Реакционную смесь перемешивают при комнатной температуре в течение 3 ч, летучие вещества выпаривают и остаток очищают колоночной хроматографией (диоксид кремния: 100-200 меш, 1,5 кг, элюируют смесью ДХМ/этилацетат 5:1), получая (R)-метил 3-(5-хлор-6-(1-(6-метилпиридазин-3-ил)этокси)бензо[d]изоксазол-3-ил)пропаноат в виде не совсем белого твердого вещества (49,5 г).

<sup>1</sup>H ЯМР (300 МГц, CDCl<sub>3</sub>): δ 7,65 (с, 1H), 7,58 (д, J=8,7 Гц, 1H), 7,35 (д, J=8,6 Гц, 1H), 7,06 (с, 1H), 5,86 (д, J=6,4 Гц, 1H), 3,71 (с, 3H), 3,20 (т, J=7,3 Гц, 2H), 2,88 (т, J=7,4 Гц, 2H), 2,74 (с, 3H), 1,84 (д, J=6,5 Гц, 3H);

ЖХМС (метод I): Rt= 1,43 мин, MH<sup>+</sup> 376.

### Примеры

Пример 1. (R)-3-(5-Хлор-6-(1-(пиридин-2-ил)этокси)бензо[d]изоксазол-3-ил)пропионовая кислота



К перемешиваемому раствору (R)-этил 3-(5-хлор-6-(1-(пиридин-2-ил)этокси)бензо[d]изоксазол-3-ил)пропаноата (например, полученного как для промежуточного продукта 13) (180 мг, 0,48 ммоль) в смеси ТГФ:этанол:вода (5:2:2; 9 мл) добавляют гидрат гидроксида лития (40 мг, 0,96 ммоль) и выдерживают при RT в течение 2 ч. По завершении взаимодействия реакционную смесь концентрируют при понижен-

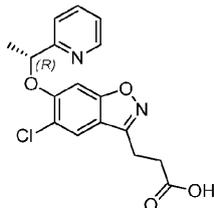
ном давлении и подкисляют до pH ~4 лимонной кислотой. Полученный раствор экстрагируют этилацетатом. Объединенные органические экстракты промывают насыщенным солевым раствором, сушат над безводным сульфатом натрия и выпаривают при пониженном давлении, получая твердое вещество, которое растирают в петролейном эфире (2×10 мл), получая (R)-3-(5-хлор-6-(1-(пиридин-2-ил)этокси)бензо[d]изоксазол-3-ил)пропионовую кислоту (75 мг, 45%) в виде полутвердого вещества.

<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>): δ 12,24 (с, 1H; D<sub>2</sub>O в обмене), 8,58 (дд, J=4,9, 1,7 Гц, 1H), 8,07 (с, 1H), 7,82 (тд, J=7,8, 1,7 Гц, 1H), 7,51 (д, J=7,8 Гц, 1H), 7,39 (с, 1H), 7,33 (дд, J=7,8, 4,9 Гц, 1H), 5,76 (кв, J=6,4 Гц, 1H), 3,12 (т, J=7,3 Гц, 2H), 2,73 (т, J=7,3 Гц, 2H), 1,68 (д, J=6,4 Гц, 3H);

ЖХМС (ESI): m/z 347/349 [M+H<sup>+</sup>];

Rt=1,05 мин; метод В.

Пример 1а (альтернативное получение примера 1). (R)-3-(5-Хлор-6-(1-(пиридин-2-ил)этокси)бензо[d]изоксазол-3-ил)пропионовая кислота



К перемешиваемому раствору (R)-этил 3-(5-хлор-6-(1-(пиридин-2-ил)этокси)бензо[d]изоксазол-3-ил)пропаноата (например, полученного как для промежуточного продукта 13а) (53 г, 141,6 ммоль) в смеси ТГФ:вода (1:1; 1 л) добавляют моногидрат гидроксида лития (23,77 г, 566,6 ммоль) при 0-10°C и позволяют перемешиваться при RT в течение 2 ч. По завершении взаимодействия смесь концентрируют при пониженном давлении и разбавляют водой. Полученный раствор промывают диэтиловым эфиром и подкисляют до pH~2. Полученный раствор экстрагируют ДХМ. Объединенные органические экстракты сушат над безводным сульфатом натрия и выпаривают при пониженном давлении. Сырой материал растирают в н-пентане, получая (R)-3-(5-хлор-6-(1-(пиридин-2-ил)этокси)бензо[d]изоксазол-3-ил)пропионовую кислоту (48 г, 96%) в виде не совсем белого твердого вещества.

<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>): δ 12,25 (с, 1H; D<sub>2</sub>O в обмене), 8,58 (дд, J=4,9, 1,8 Гц, 1H), 8,07 (с, 1H), 7,82 (тд, J=7,8, 1,8 Гц, 1H), 7,51 (д, J=7,8 Гц, 1H), 7,37 (с, 1H), 7,33 (дд, J=7,8, 4,9 Гц, 1H), 5,77 (кв, J=6,4 Гц, 1H), 3,13 (т, J=7,3 Гц, 2H), 2,74 (т, J=7,3 Гц, 2H), 1,68 (д, J=6,4 Гц, 3H);

ЖХМС (ESI): m/z 345/347 [M-H<sup>-</sup>];

Rt=2,04 мин; метод А;

хиральная ВЭЖХ: 96,2% ee; метод G.

Полученное твердое вещество очищают методом хиральной препаративной SFC, получая (R)-3-(5-хлор-6-(1-(пиридин-2-ил)этокси)бензо[d]изоксазол-3-ил)пропионовую кислоту (35 г) 99,99% энантиомерной чистоты в виде белого твердого вещества.

<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>): δ 12,25 (с, 1H; D<sub>2</sub>O в обмене), 8,58 (дд, J=4,9, 1,8 Гц, 1H), 8,07 (с, 1H), 7,82 (тд, J=7,8, 1,8 Гц, 1H), 7,51 (д, J=7,8 Гц, 1H), 7,37 (с, 1H), 7,33 (дд, J=7,8, 4,9 Гц, 1H), 5,77 (кв, J=6,4 Гц, 1H), 3,13 (т, J=7,3 Гц, 2H), 2,74 (т, J=7,3 Гц, 2H), 1,68 (д, J=6,4 Гц, 3H);

ЖХМС (ESI): m/z 347,1 [M+H<sup>+</sup>];

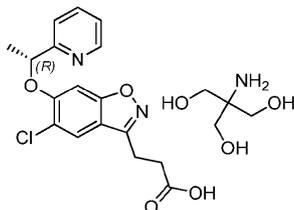
99,6%; Rt=3,33 мин; метод E;

хиральная ВЭЖХ: 99,99% ee; метод G.

Условия препаративной хиральной SFC: колонка/размеры: CHIRALPAK-IA (250×30 мм); элюент: CO<sub>2</sub> = 50,0%; метанол = 50,0%; полный расход: 90 г/мин; обратное давление: 10 МПа; УФ: 235 нм; время накопления: 38,0 мин; прибор: Thar SFC 200.

Условия аналитической хиральной SFC: колонка/размеры: CHIRALPAK-IA (250×4,6 мм); элюент: CO<sub>2</sub> = 60,0%; метанол = 40,0%; полный расход: 4 г/мин; обратное давление: 10 МПа; УФ: 292 нм; время накопления: 1,82 мин.

Пример 1b. Соль (R)-3-(5-хлор-6-(1-(пиридин-2-ил)этокси)бензо[d]изоксазол-3-ил)пропионовой кислоты с три-с(гидроксиметил)аминометаном



Раствор (R)-3-(5-хлор-6-(1-(пиридин-2-ил)этокси)бензо[d]изоксазол-3-ил)пропионовой кислоты (например, полученной как для примера 1) (70 мг, 0,20 ммоль) и трис-(гидроксиметил)аминометана (24 мг, 0,20 ммоль) в метаноле (10 мл) нагревают при 60°C в течение 2 ч. Через 2 ч реакционную смесь

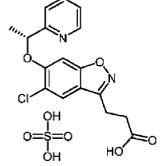
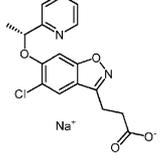
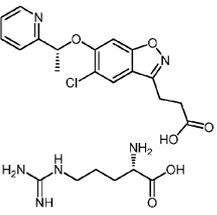
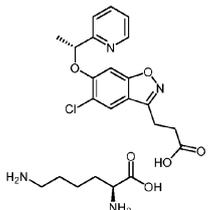
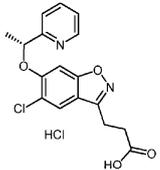
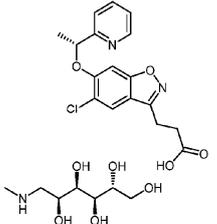
концентрируют при пониженном давлении, получая полутвердое вещество, которое затем растирают в диэтиловом эфире (10 мл), получая соль (R)-3-(5-хлор-6-(1-(пиридин-2-ил)этокси)бензо[d]изоксазол-3-ил)пропионовой кислоты с трис-(гидроксиметил)аминометаном (72 мг, 76%) в виде не совсем белого твердого вещества.

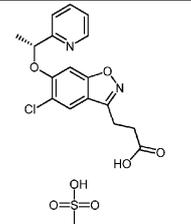
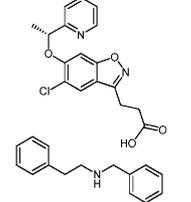
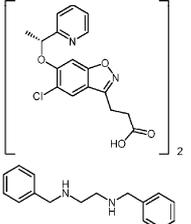
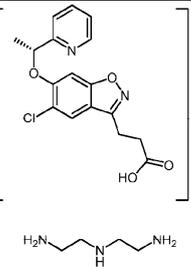
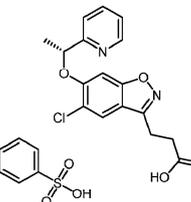
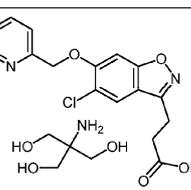
$^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц, ДМСО- $d_6$ ):  $\delta$  8,58 (дд, J=4,8, 1,8 Гц, 1H), 8,06 (с, 1H), 7,82 (тд, J=7,8, 1,8 Гц, 1H), 7,50 (д, J=7,8 Гц, 1H), 7,36 (с, 1H), 7,32 (дд, J=7,8, 4,8 Гц, 1H), 5,76 (кв, J=6,4 Гц, 1H), 4,68 (ш.с, 6H;  $\text{D}_2\text{O}$  в обмене), 3,27 (с, 6H), 3,10 (т, J=7,3 Гц, 2H), 2,64 (т, J=7,3 Гц, 2H), 1,68 (д, J=6,4 Гц, 3H);

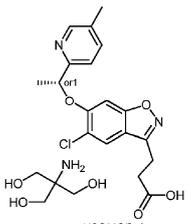
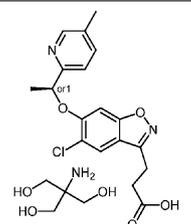
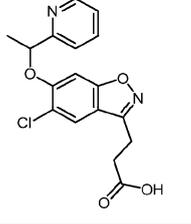
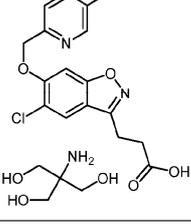
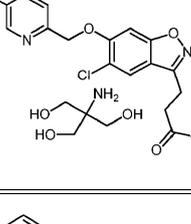
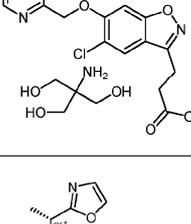
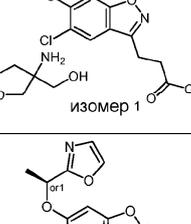
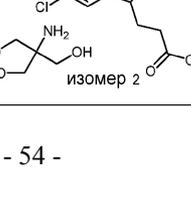
ЖХМС (ESI): m/z 347/349  $[\text{M}+\text{H}^+]$ ;

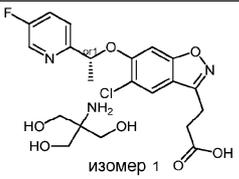
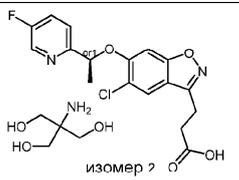
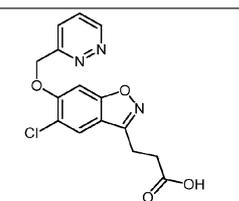
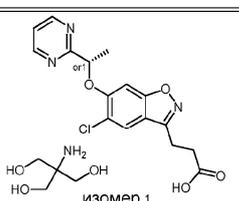
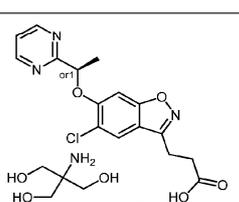
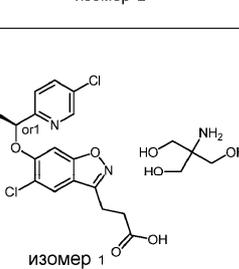
Rt=1,99 мин; метод А.

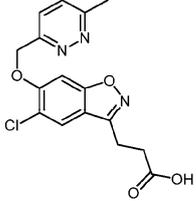
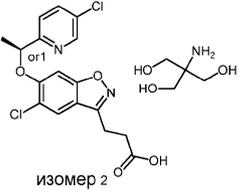
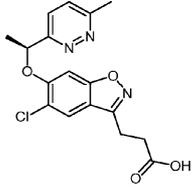
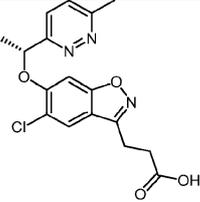
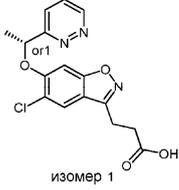
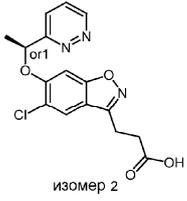
Примеры 1с-1m получают способом, аналогичным получению из примера 1b. Примеры 2-28 получают способом, аналогичным способу примера 1 или 1a.

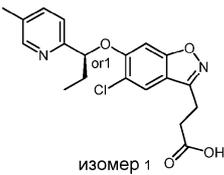
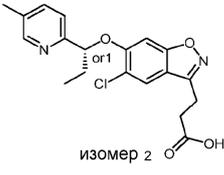
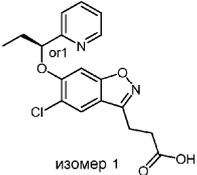
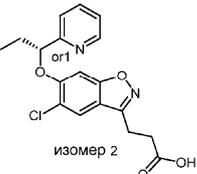
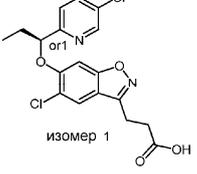
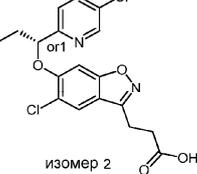
Пример №	Название	Структура	Молекулярный ион+ Идентичность	Время удерживания (мин.)	Метод ЖХМС
1с	Соединение (R)-3-(5-хлор-6-(1-(пиридин-2-ил)этокси)бензо[d]изоксазол-3-ил)пропионовой кислоты с серной кислотой (1:1)		347 $[\text{M}+\text{H}^+]$	2,04	А
1d	(R)-3-(5-хлор-6-(1-(пиридин-2-ил)этокси)бензо[d]изоксазол-3-ил)пропаноат натрия		347 $[\text{M}+\text{H}^+]$	2,03	А
1e	Соединение (R)-3-(5-хлор-6-(1-(пиридин-2-ил)этокси)бензо[d]изоксазол-3-ил)пропионовой кислоты с (S)-2-амино-5-гуанидинопентановой кислотой (1:1)		347 $[\text{M}+\text{H}^+]$	2,02	А
1f	Соединение (R)-3-(5-хлор-6-(1-(пиридин-2-ил)этокси)бензо[d]изоксазол-3-ил)пропионовой кислоты с (S)-2,6-диаминогексановой кислотой (1:1)		347 $[\text{M}+\text{H}^+]$	2,03	А
1g	Гидрохлорид (R)-3-(5-хлор-6-(1-(пиридин-2-ил)этокси)бензо[d]изоксазол-3-ил)пропионовой кислоты		347 $[\text{M}+\text{H}^+]$	2,01	А
1h	(2R, 3R, 4R, 5S)-6-(метиламино)гексан-1,2,3,4,5-пентанол (R)-3-(5-хлор-6-(1-(пиридин-2-ил)этокси)бензо[d]изоксазол-3-ил)пропаноат		347 $[\text{M}+\text{H}^+]$	2,02	А

1i	Соединение (R)-3-(5-хлор-6-(1-(пиридин-2-ил)этокси)бензо[d]изоксазол-3-ил)пропионой кислоты с метансульфоновой кислотой (1:1)		347 [M+H <sup>+</sup> ]	2,06	A
1j	N-бензил-2-фенилэтанамин (R)-3-(5-хлор-6-(1-(пиридин-2-ил)этокси)бензо[d]изоксазол-3-ил)пропаноат		347 [M+H <sup>+</sup> ]	7,64*	F
1k	N <sup>1</sup> , N <sup>2</sup> -добензилэтан-1,2-диамин (R)-3-(5-хлор-6-(1-(пиридин-2-ил)этокси)бензо[d]изоксазол-3-ил)пропаноат (1:2)		347 [M+H <sup>+</sup> ]	7,65*	F
1l	N <sup>1</sup> -(2-аминоэтил)этан-1,2-диамин (R)-3-(5-хлор-6-(1-(пиридин-2-ил)этокси)бензо[d]изоксазол-3-ил)пропаноат (1:3)		347 [M+H <sup>+</sup> ]	2,03	A
1m	Соединение (R)-3-(5-хлор-6-(1-(пиридин-2-ил)этокси)бензо[d]изоксазол-3-ил)пропионой кислоты с 4-метилбензолсульфоновой кислотой (1:1)		347 [M+H <sup>+</sup> ]	7,72*	F
2	2-Амино-2-(гидроксиметил)пропан-1,3-диол 3-(5-хлор-6-(пиридин-2-ил)метокси)бензо[d]изоксазол-3-ил)пропаноат		333 [M+H <sup>+</sup> ]	1,90	A

3	2-Амино-2-(гидроксиметил) пропан-1, 3-диол 3-(5-хлор-6-(1-(5-метилпиридин-2-ил)этокси)бензо[d]изоксазол-3-ил)пропаноат (один идентифицированный энантиомер)	 изомер 1	361 [M+H <sup>+</sup> ]	2, 10	A
4	2-Амино-2-(гидроксиметил) пропан-1, 3-диол 3-(5-хлор-6-(1-(5-метилпиридин-2-ил)этокси)бензо[d]изоксазол-3-ил)пропаноат (один идентифицированный энантиомер)	 изомер 2	361 [M+H <sup>+</sup> ]	2, 10	A
5	3-(5-Хлор-6-(1-(пиридин-2-ил)этокси)бензо[d]изоксазол-3-ил)пропионовая кислота (рацемическая)		347 [M+H <sup>+</sup> ]	2, 83	D
6	2-Амино-2-(гидроксиметил) пропан-1, 3-диол 3-(5-хлор-6-(5-фторпиридин-2-ил)метокси)бензо[d]изоксазол-3-ил)пропаноат		351 [M+H <sup>+</sup> ]	2, 17	A
7	2-Амино-2-(гидроксиметил) пропан-1, 3-диол 3-(5-хлор-6-(5-хлорпиридин-2-ил)метокси)бензо[d]изоксазол-3-ил)пропаноат		367 [M+H <sup>+</sup> ]	2, 32	A
8	2-Амино-2-(гидроксиметил) пропан-1, 3-диол 3-(5-хлор-6-(5-метилпиридин-2-ил)метокси)бензо[d]изоксазол-3-ил)пропаноат		347 [M+H <sup>+</sup> ]	1, 91	A
9	2-Амино-2-(гидроксиметил) пропан-1, 3-диол 3-(5-хлор-6-(1-(оксазол-2-ил)этокси)бензо[d]изоксазол-3-ил)пропаноат (один идентифицированный энантиомер)	 изомер 1	337 [M+H <sup>+</sup> ]	1, 94	A
10	2-Амино-2-(гидроксиметил) пропан-1, 3-диол 3-(5-хлор-6-(1-(оксазол-2-ил)этокси)бензо[d]изоксазол-3-ил)пропаноат (один идентифицированный энантиомер)	 изомер 2	337 [M+H <sup>+</sup> ]	1, 94	A

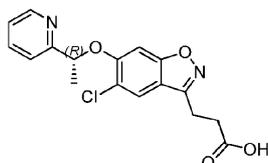
11	2-Амино-2-(гидроксиметил) пропан-1, 3-диол 3-(5-хлор-6-(1-(5-фторпиридин-2-ил) этокси) бензо[d]изоксазол-3-ил) пропаноат (один идентифицированный энантиомер)	 изомер 1	365 [M+H <sup>+</sup> ]	2,09	A
12	2-Амино-2-(гидроксиметил) пропан-1, 3-диол 3-(5-хлор-6-(1-(5-фторпиридин-2-ил) этокси) бензо[d]изоксазол-3-ил) пропаноат (один идентифицированный энантиомер)	 изомер 2	365 [M+H <sup>+</sup> ]	2,09	A
13	3-(5-Хлор-6-(пиридазин-3-илметокси) бензо[d]изоксазол-3-ил) пропионовая кислота		334 [M+H <sup>+</sup> ]	1,66	A
14	2-Амино-2-(гидроксиметил) пропан-1, 3-диол 3-(5-хлор-6-(1-(пиримидин-2-ил) этокси) бензо[d]изоксазол-3-ил) пропаноат (один идентифицированный энантиомер)	 изомер 1	348 [M+H <sup>+</sup> ]	1,86	A
15	2-Амино-2-(гидроксиметил) пропан-1, 3-диол 3-(5-хлор-6-(1-(пиримидин-2-ил) этокси) бензо[d]изоксазол-3-ил) пропаноат (один идентифицированный энантиомер)	 изомер 2	348 [M+H <sup>+</sup> ]	1,86	A
16	2-Амино-2-(гидроксиметил) пропан-1, 3-диол 3-(5-хлор-6-(1-(5-хлорпиридин-2-ил) этокси) бензо[d]изоксазол-3-ил) пропаноат (один идентифицированный энантиомер)	 изомер 1	381 [M+H <sup>+</sup> ] <sup>+</sup>	2,41	A

17	3-(5-Хлор-6-(6-метилпиридазин-3-ил)метокси)бензо[d]изоксазол-3-ил)пропионовая кислота		348 [M+H] <sup>+</sup>	1,74	A
18	2-Амино-2-(гидроксиметил)пропан-1,3-диол 3-(5-хлор-6-(1-(5-хлорпиридин-2-ил)этокси)бензо[d]изоксазол-3-ил)пропаноат (один идентифицированный энантиомер)		381 [M+H] <sup>+</sup>	2,41	A
19	(S)-3-(5-хлор-6-(1-(6-метилпиридазин-3-ил)этокси)бензо[d]изоксазол-3-ил)пропионовая кислота		362 [M+H] <sup>+</sup>	1,84	A
20	(R)-3-(5-хлор-6-(1-(6-метилпиридазин-3-ил)этокси)бензо[d]изоксазол-3-ил)пропионовая кислота		362 [M+H] <sup>+</sup>	1,85	A
21	3-(5-Хлор-6-(1-(пиридазин-3-ил)этокси)бензо[d]изоксазол-3-ил)пропионовая кислота (один идентифицированный энантиомер)		348 [M+H] <sup>+</sup>	1,80	A
22	3-(5-Хлор-6-(1-(пиридазин-3-ил)этокси)бензо[d]изоксазол-3-ил)пропионовая кислота (один идентифицированный энантиомер)		348 [M+H] <sup>+</sup>	1,80	A

23	3-(5-Хлор-6-(1-(5-метилпиридин-2-ил)пропокси)бензо[d]изоксазол-3-ил)пропионовая кислота (один идентифицированный энантиомер)		375 [M+H] <sup>+</sup>	2,30	A
24	3-(5-Хлор-6-(1-(5-метилпиридин-2-ил)пропокси)бензо[d]изоксазол-3-ил)пропионовая кислота (один идентифицированный энантиомер)		375 [M+H] <sup>+</sup>	2,29	A
25	3-(5-Хлор-6-(1-(пиридин-2-ил)пропокси)бензо[d]изоксазол-3-ил)пропионовая кислота (один идентифицированный энантиомер)		361 [M+H] <sup>+</sup>	2,19	A
26	3-(5-Хлор-6-(1-(пиридин-2-ил)пропокси)бензо[d]изоксазол-3-ил)пропионовая кислота (один идентифицированный энантиомер)		361 [M+H] <sup>+</sup>	2,19	A
27	3-(5-Хлор-6-(1-(5-хлорпиридин-2-ил)пропокси)бензо[d]изоксазол-3-ил)пропионовая кислота (один идентифицированный энантиомер)		395 [M+H] <sup>+</sup>	2,56	A
28	3-(5-Хлор-6-(1-(5-хлорпиридин-2-ил)пропокси)бензо[d]изоксазол-3-ил)пропионовая кислота (один идентифицированный энантиомер)		395 [M+H] <sup>+</sup>	2,53	A

Получают также соль (R)-3-(5-хлор-6-(1-(пиридин-2-ил)этокси)бензо[d]изоксазол-3-ил)пропионовой кислоты с 2-аминоэтанолом, соль (R)-3-(5-хлор-6-(1-(пиридин-2-ил)этокси)бензо[d]изоксазол-3-ил)пропионовой кислоты с 1,2-этанedisульфоновой кислотой и бис-((R)-3-(5-хлор-6-(1-(пиридин-2-ил)этокси)бензо[d]изоксазол-3-ил)пропионовая кислота)сульфат.

Пример 1n (альтернативное получение примера 1). (R)-3-(5-Хлор-6-(1-(пиридин-2-ил)этокси)бензо[d]изоксазол-3-ил)пропионовая кислота



К (R)-метил 3-(5-хлор-6-(1-(пиридин-2-ил)этокси)бензо[d]изоксазол-3-ил)пропаноату (например, полученному как для промежуточного продукта 22, 28 г, 77,6 ммоль) в ТГФ (500 мл) добавляют гидроксид лития (1н., 310 мл, 310 ммоль) и смесь перемешивают при комнатной температуре в течение 1 ч. Органический растворитель удаляют, добавляют соляную кислоту (1н.), пока pH смеси не достигнет 6, и

затем экстрагируют смесь этилацетатом (3×300 мл). Объединенные органические фазы сушат над сульфатом натрия и концентрируют. Остаток растворяют в ТГФ (50 мл), добавляют гексан (300 мл) и результирующее твердое вещество отделяют фильтрованием и сушат, получая (R)-3-(5-хлор-6-(1-(пиридин-2-ил)этокси)бензо[d]изоксазол-3-ил)пропионовую кислоту в виде белого твердого вещества (22,7 г).

ЖХМС (метод I): Rt=1,46 мин, [M+H]<sup>+</sup> 347.

<sup>1</sup>H ЯМР (300 МГц, CD<sub>3</sub>OD): δ 8,55 (дд, J=4,9, 1,7, 0,9 Гц, 1H), 7,87 (с, 1H), 7,83 (тд, J=7,8, 1,8 Гц, 1H), 7,56 (д, J=8,0 Гц, 1H), 7,34 (дд, J=7,6, 4,9, 1,2 Гц, 1H), 7,07 (с, 1H), 5,62 (кв, J=6,4 Гц, 1H), 3,19 (т, J=7,3 Гц, 2H), 2,82 (т, J=7,2 Гц, 2H), 1,76 (д, J=6,5 Гц, 3H);

ВЭЖХ: 214 нм 100%, 254 нм 100%, хиральный-ВЭЖХ: 214 нм 97,5%, 254 нм 98,4%.

Пример 20а (альтернативное получение примера 20). (R)-3-(5-Хлор-6-(1-(6-метилпиридазин-3-ил)этокси)бензо[d]изоксазол-3-ил)пропионовая кислота.

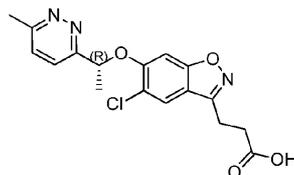
К раствору метил 3-(5-хлор-6-(1-(6-метилпиридазин-3-ил)этокси)бензо[d]изоксазол-3-ил)пропаноата (например, полученного как для промежуточного продукта 29, 8,5 г, 22,7 ммоль) в ТГФ (100 мл) добавляют гидроксид лития (3н., 30 мл, 90,8 ммоль) и раствор перемешивают при комнатной температуре в течение 2 ч. Растворитель выпаривают, добавляют воду (50 мл) и доводят pH до 2-3 соляной кислотой (1н.). Твердое вещество отделяют фильтрованием и сушат на воздухе, получая белое твердое вещество. Это твердое вещество очищают методом хиральной препаративной ВЭЖХ [SFC, колонка: CHIRALPAK-IC, CO<sub>2</sub>-MeOH (муравьиная кислота)], получая (R)-3-(5-хлор-6-(1-(6-метилпиридазин-3-ил)этокси)бензо[d]изоксазол-3-ил)пропионовую кислоту в виде не совсем белого твердого вещества (3,57 г).

ЖХМС (метод I): Rt=1,37 мин, [M+H]<sup>+</sup> 362;

<sup>1</sup>H ЯМР (300 МГц, d<sub>6</sub>-DMCO): δ 12,29 (с, 1H), 8,08 (с, 1H), 7,68 (д, J=8,7 Гц, 1H), 7,60 (д, J=8,8 Гц, 1H), 7,48 (с, 1H), 6,03 (дд, J=12,7, 6,3 Гц, 1H), 3,12 (т, J=7,2 Гц, 2H), 2,73 (т, J=7,2 Гц, 2H), 2,60 (с, 3H), 1,73 (д, J=6,4 Гц, 3H);

ВЭЖХ: 214 нм 98,9%, 254 нм 99,5%.

Пример 20b (альтернативное получение примера 20). (R)-3-(5-Хлор-6-(1-(6-метилпиридазин-3-ил)этокси)бензо[d]изоксазол-3-ил)пропионовая кислота

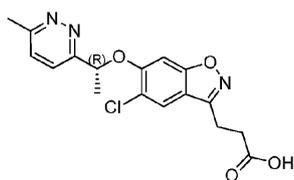


К (R)-3-(5-хлор-6-(1-(6-метилпиридазин-3-ил)этокси)бензо[d]изоксазол-3-ил)пропионовой кислоте (79,5 г, 220 ммоль, ee 89,5%) в MeCN (2 л) добавляют L(+)-аргинин (38,3 г, 220 ммоль) и реакционную смесь перемешивают при 55°C в течение 0,5 ч. Смесь охлаждают до комнатной температуры, твердое вещество отфильтровывают, промывают MeCN (200 мл) и сушат на воздухе, получая белое твердое вещество. Твердое вещество добавляют к соляной кислоте (37%, 1,5 л) и перемешивают при комнатной температуре в течение 1 ч, твердое вещество отфильтровывают, промывают водой (3×500 мл) и сушат на воздухе, получая (R)-3-(5-хлор-6-(1-(6-метилпиридазин-3-ил)этокси)бензо[d]изоксазол-3-ил)пропионовую кислоту в виде белого твердого вещества (68 г, ee 100%).

<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, d<sub>6</sub>-DMCO): δ 12,29 (с, 1H), 8,09 (с, 1H), 7,70 (д, J=8,7 Гц, 1H), 7,61 (д, J=8,7 Гц, 1H), 7,49 (с, 1H), 6,04 (кв, J=6,4 Гц, 1H), 3,13 (т, J=7,3 Гц, 2H), 2,74 (т, J=7,3 Гц, 2H), 2,61 (с, 3H), 1,74 (д, J=6,4 Гц, 3H);

ЖХМС (метод I): Rt=1,36 мин, MH<sup>+</sup> 362.

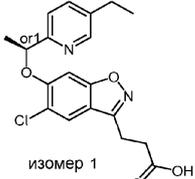
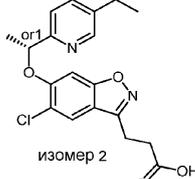
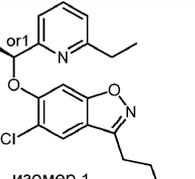
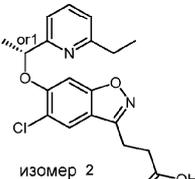
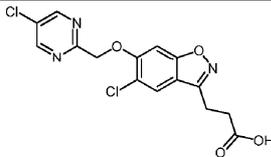
Пример 20с (альтернативное получение примера 20). (R)-3-(5-Хлор-6-(1-(6-метилпиридазин-3-ил)этокси)бензо[d]изоксазол-3-ил)пропионовая кислота



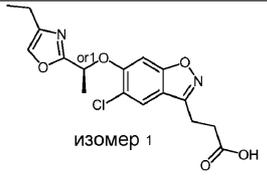
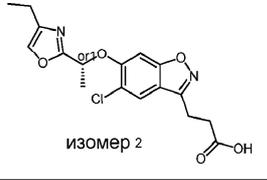
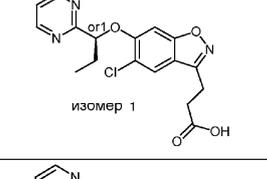
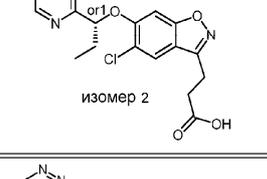
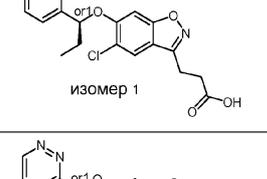
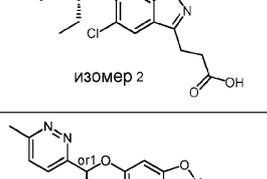
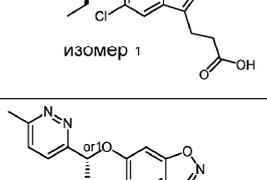
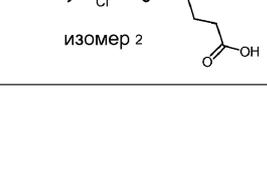
К раствору (R)-метил 3-(5-хлор-6-(1-(6-метилпиридазин-3-ил)этокси)бензо[d]изоксазол-3-ил)пропаноата (87 г, 231,5 ммоль) в ТГФ (500 мл) добавляют гидроксид лития (2н. в воде, 462 мл), реакционную смесь перемешивают при комнатной температуре в течение 4 ч, органический растворитель выпаривают и оставшуюся водную фазу промывают этилацетатом (3×500 мл). Водную фазу подкисляют соляной кислотой (2н.) до pH 2-3, твердое вещество отделяют фильтрованием и промывают водой (3×300 мл). Твердое вещество сушат на воздухе, получая (R)-3-(5-хлор-6-(1-(6-метилпиридазин-3-ил)этокси)бензо[d]изоксазол-3-ил)пропионовую кислоту в виде светло-желтого твердого вещества (76 г, 92%, ee 89,5%).

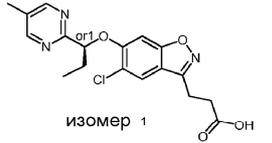
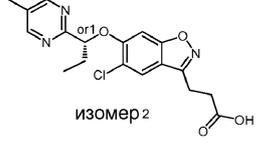
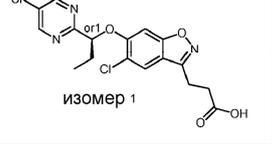
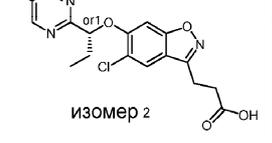
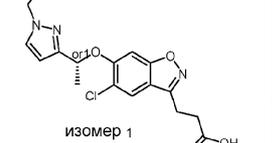
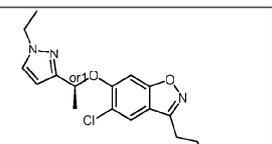
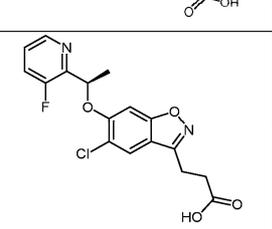
$^1\text{H}$  ЯМР (300 МГц,  $d_6$ -DMCO):  $\delta$  12,28 (с, 1H), 8,08 (с, 1H), 7,70 (д,  $J=8,7$  Гц, 1H), 7,61 (д,  $J=8,7$  Гц, 1H), 7,48 (с, 1H), 6,03 (кв,  $J=6,3$  Гц, 1H), 3,13 (т,  $J=7,2$  Гц, 2H), 2,74 (т,  $J=7,2$  Гц, 2H), 2,61 (с, 3H), 1,74 (д,  $J=6,4$  Гц, 3H);

ЖХМС (метод I):  $R_t=1,40$  мин,  $MH^+$  362.

Пример №	Название	Структура	Молекулярный ион+ Идентичность	Время удерживания (мин.)	Метод
29	3-(5-Хлор-6-[1-(5-этилпиридин-2-ил)этокси]-1,2-бензоксазол-3-ил)пропионовая кислота (один идентифицированный энантиомер)		375 [M+H] <sup>+</sup>	2,30	A
30	3-(5-Хлор-6-[1-(5-этилпиридин-2-ил)этокси]-1,2-бензоксазол-3-ил)пропионовая кислота (один идентифицированный энантиомер)		375 [M+H] <sup>+</sup>	2,30	A
31	3-(5-Хлор-6-[1-(6-этилпиридин-2-ил)этокси]-1,2-бензоксазол-3-ил)пропионовая кислота (один идентифицированный энантиомер)		375 [M+H] <sup>+</sup>	2,26	A
32	3-(5-Хлор-6-[1-(6-этилпиридин-2-ил)этокси]-1,2-бензоксазол-3-ил)пропионовая кислота (один идентифицированный энантиомер)		375 [M+H] <sup>+</sup>	2,27	A
33	3-(5-Хлор-6-(5-хлорпиримидин-2-ил)метокси)-1,2-бензоксазол-3-ил)пропионовая кислота		368 [M+H] <sup>+</sup>	1,44	I

34	3-{5-Хлор-6-[ (5-метилпиримидин-2-ил) метокси]-1,2-бензоксазол-3-ил}пропионовая кислота		348 [M+H] <sup>+</sup>	1,358	I
35	3-{5-Хлор-6-[1-(2-метил-1,3-оксазол-5-ил) этокси]-1,2-бензоксазол-3-ил}пропионовая кислота (один идентифицированный энантиомер)		351 [M+H] <sup>+</sup>	1,94	A
36	3-{5-Хлор-6-[1-(2-метил-1,3-оксазол-5-ил) этокси]-1,2-бензоксазол-3-ил}пропионовая кислота (один идентифицированный энантиомер)		351 [M+H] <sup>+</sup>	1,96	A
37	3-{5-Хлор-6-[1-(5-хлорпиримидин-2-ил) этокси]-1,2-бензоксазол-3-ил}пропионовая кислота (один идентифицированный энантиомер)		383 [M+H] <sup>+</sup>	1,519	I
38	3-{5-Хлор-6-[1-(5-хлорпиримидин-2-ил) этокси]-1,2-бензоксазол-3-ил}пропионовая кислота (один идентифицированный энантиомер)		383 [M+H] <sup>+</sup>	1,511	I
39	3-{5-Хлор-6-[1-(5-метилпиримидин-2-ил) этокси]-1,2-бензоксазол-3-ил}пропионовая кислота (один идентифицированный энантиомер)		362 [M+H] <sup>+</sup>	1,44	I
40	3-{5-Хлор-6-[1-(5-метилпиримидин-2-ил) этокси]-1,2-бензоксазол-3-ил}пропионовая кислота (один идентифицированный энантиомер)		362 [M+H] <sup>+</sup>	1,44	I

41	3-{5-Хлор-6-[1-(4-этил-1,3-оксазол-2-ил)этокси]-1,2-бензоксазол-3-ил}пропионовая кислота (один идентифицированный энантиомер)	 изомер 1	365 [M+H] <sup>+</sup>	2,21	A
42	3-{5-Хлор-6-[1-(4-этил-1,3-оксазол-2-ил)этокси]-1,2-бензоксазол-3-ил}пропионовая кислота (один идентифицированный энантиомер)	 изомер 2	365 [M+H] <sup>+</sup>	2,20	A
43	3-{5-Хлор-6-[(1S)-1-(пиримидин-2-ил)пропокси]-1,2-бензоксазол-3-ил}пропионовая кислота (один идентифицированный энантиомер)	 изомер 1	362 [M+H] <sup>+</sup>	2,03	A
44	3-{5-Хлор-6-[1-(пиримидин-2-ил)пропокси]-1,2-бензоксазол-3-ил}пропионовая кислота (один идентифицированный энантиомер)	 изомер 2	362 [M+H] <sup>+</sup>	2,03	A
45	3-{5-Хлор-6-[1-(пиридазин-3-ил)пропокси]-1,2-бензоксазол-3-ил}пропионовая кислота (один идентифицированный энантиомер)	 изомер 1	362 [M+H] <sup>+</sup>	1,90	A
46	3-{5-Хлор-6-[1-(пиридазин-3-ил)пропокси]-1,2-бензоксазол-3-ил}пропионовая кислота (один идентифицированный энантиомер)	 изомер 2	362 [M+H] <sup>+</sup>	1,90	A
47	3-{5-Хлор-6-[1-(6-метилпиридазин-3-ил)пропокси]-1,2-бензоксазол-3-ил}пропионовая кислота (один идентифицированный энантиомер)	 изомер 1	376 [M+H] <sup>+</sup>	1,94	A
48	3-{5-Хлор-6-[1-(6-метилпиридазин-3-ил)пропокси]-1,2-бензоксазол-3-ил}пропионовая кислота (один идентифицированный энантиомер)	 изомер 2	376 [M+H] <sup>+</sup>	1,94	A

49	3-(5-Хлор-6-[1-(5-метилпиримидин-2-ил)пропокси]-1,2-бензоксазол-3-ил)пропионовая кислота (один идентифицированный энантиомер)	 изомер 1	376 [M+H] <sup>+</sup>	2, 11	A
50	3-(5-Хлор-6-[1-(5-метилпиримидин-2-ил)пропокси]-1,2-бензоксазол-3-ил)пропионовая кислота (один идентифицированный энантиомер)	 изомер 2	376 [M+H] <sup>+</sup>	2, 11	A
51	3-(5-Хлор-6-[1-(5-хлорпиримидин-2-ил)пропокси]-1,2-бензоксазол-3-ил)пропионовая кислота (один идентифицированный энантиомер)	 изомер 1	396 [M+H] <sup>+</sup>	2, 34	A
52	3-(5-Хлор-6-[1-(5-хлорпиримидин-2-ил)пропокси]-1,2-бензоксазол-3-ил)пропионовая кислота (один идентифицированный энантиомер)	 изомер 2	396 [M+H] <sup>+</sup>	2, 34	A
53	3-(5-хлор-6-(1-(1-этил-1H-пиразол-3-ил)этокси)бензо[d]изоксазол-3-ил)пропионовая кислота (один идентифицированный энантиомер)	 изомер 1	364/366 [M+H] <sup>+</sup>	2, 02	A
54	3-(5-хлор-6-(1-(1-этил-1H-пиразол-3-ил)этокси)бензо[d]изоксазол-3-ил)пропионовая кислота (один идентифицированный энантиомер)	 изомер 2	364/366 [M+H] <sup>+</sup>	2, 02	A
55	3-(5-хлор-6-((1R)-1-(3-фторпиридин-2-ил)этокси)-1,2-бензоксазол-3-ил)пропионовая кислота	 HO	365/367 [M+H] <sup>+</sup>	1, 50	I

### Способы применения

Некоторые соединения по изобретению являются ингибиторами КМО. Соединения, которые ингибируют КМО, могут быть пригодны для лечения различных состояний или нарушений, опосредованных КМО, например, таких как острый панкреатит, хроническая болезнь почек, острое заболевание почек, острая почечная недостаточность, другие состояния, связанные с синдромом системной воспалительной реакции (SIRS), болезнь Хантингтона, болезнь Альцгеймера, спиноцереbellарная атаксия, болезнь Паркинсона, комплекс СПИД-деменция, ВИЧ-инфекция, амиотрофический латеральный склероз (ALS), депрессия, шизофрения, сепсис, кардиогенный шок, тяжелая травма, острое повреждение легких, острый респираторный дистресс-синдром, острый холецистит, сильные ожоги, пневмония, обширные хирургические операции, ишемическая болезнь кишечника, тяжелое острое заболевание печени, тяжелая острая печеночная энцефалопатия или острая почечная недостаточность.

Дополнительные состояния или нарушения включают гиперпролиферативные заболевания доброкачественного или злокачественного характера, при которых клетки различных тканей и органов демонстрируют aberrantные модели роста, пролиферации, миграции, передачи сигнала, старения и смерти. Обычно гиперпролиферативное заболевание относится к заболеваниям и нарушениям, связанным с неконтролируемой пролиферацией клеток, включая, но не ограничиваясь этим, неконтролируемый рост клеток органа и ткани, результатом которого являются раковые и доброкачественные опухоли. Гиперпролиферативные нарушения, связанные с эндотелиальными клетками, могут давать в результате патологию ангиогенеза, например ангиомы, эндометриоз, ожирение, связанную с возрастом дегенерацию желтого пятна и различные ретинопатии, а также пролиферацию ЕС и клеток гладких мышц, которая вызывает рестеноз как следствие стентирования при лечении атеросклероза. Гиперпролиферативные на-

рушения, вовлекающие фибробласты (т.е. фиброгенез), включают, но не ограничены этим, чрезмерное рубцевание (т.е. фиброз), например, связанную с возрастом дегенерацию желтого пятна, ремоделирование миокарда и расстройство, связанное с инфарктом миокарда, чрезмерную интенсивность заживления ран, что обычно происходит вследствие хирургической операции или повреждения, келоиды, фибромы и стентирование.

Кроме того, такие состояния или нарушения включают отторжение трансплантата (супрессия Т-клеток) и болезнь "трансплантат против хозяина", системные воспалительные нарушения, воспалительные заболевания головного мозга, включающие малярию и Африканский трипаносомоз, и пневмококковый менингит.

Кроме того, такие состояния или нарушения включают цирроз, хронический панкреатит, фиброз печени, фиброз легких и ишемически-реперфузионное повреждение.

Кроме того, такие состояния или нарушения включают, например, нейродегенеративные заболевания, психиатрические или неврологические заболевания или нарушения, болезнь Крейтцфельда-Якоба, вызванную травмой нейродегенерацию, неврологический синдром высокого давления, дистонию, оливопонтocerebellарную атрофию, множественный склероз, эпилепсию, последствия инсульта, церебральную ишемию, ишемические нарушения, в том числе инсульт (фокальную ишемию), гипоксию, мультиинфарктную деменцию, последствия церебральной травмы или повреждения, повреждение спинного мозга, деменцию, такую как старческая деменция, СПИД-индуцированную энцефалопатию, другую энцефалопатию, связанную с инфекцией, вирусный или бактериальный менингит, инфекционные заболевания, вызванные вирусными, бактериальными и другими паразитами, (например, общие инфекции центральной нервной системы (ЦНС), такие как вирусная, бактериальная или паразитарная инфекция, например, полиомиелит, болезнь Лайма (*Borrelia burgdorferi* инфекция)) септический шок и раковые заболевания, рак церебральной локализации, гепатическую энцефалопатию, системную волчанку, нечувствительность к боли и симптомы отмены опиатов, пищевое поведение, психиатрические нарушения, такие как бессонница, сильный дефицит рабочей памяти, сильный дефицит долгосрочной памяти, снижение когнитивной способности, сильный дефицит внимания, сильный дефицит исполнительных функций, замедление обработки информации, замедление нервной активности, состояние тревоги, общее тревожное расстройство, паническую тревогу, обсессивно-компульсивные расстройства, социальную фобию, страх перед возможной неудачей, посттравматическое стрессовое расстройство, острую стрессовую реакцию, регулируемую реакцию, тревожное расстройство, вызванное разлукой, тревогу, связанную с алкогольной абстиненцией, депрессивные нарушения, нарушения развития или старения головного мозга, диабет и его осложнения, синдром Туретта, синдром ломкой X-хромосомы, расстройства аутистического спектра, нарушения, которые вызывают сильное и распространенное расстройство мышления, речи и способности отношений с другими, расстройство настроения, психологические расстройства, характеризующиеся расстройствами эмоционального состояния, такие как (без ограничения) биполярное расстройство, униполярная депрессия, глубокая депрессия, эндогенная депрессия, инволюционная депрессия, реактивная депрессия, психотическая депрессия, депрессия, вызванная лежащими в основе медицинскими состояниями, циклотимические расстройства, дистимические расстройства, расстройства настроения, вызванные общим медицинским состоянием, расстройства настроения, не определенные по-другому, и расстройства настроения, индуцированные веществами.

Кроме того, такие состояния или нарушения также включают, например, острый некротизирующий панкреатит, СПИД (болезнь), асептический менингит, болезнь головного мозга, например синдром Жилля де ла Туретта, синдром Аспергера, синдром Ретта, первазивное расстройство развития, связанную со старением болезнь головного мозга и болезнь головного мозга, связанную с развитием, синдром истощения физических и духовных сил, отравление оксидом углерода, остановку сердца или сердечную недостаточность и геморрагический шок (глобальную ишемию головного мозга), образование катаракты и старение глаза, заболевание центральной нервной системы, цереброваскулярная болезнь, синдром хронической усталости, хронический стресс, когнитивные расстройства, судорожные расстройства, такие как варианты большого и малого эпилептического припадков и парциальная комплексная эпилепсия, сахарный диабет, заболевание нервной системы (например, дискинезию, L-DOPA индуцированные нарушения движений, наркоманию, боль и катаракту), лекарственную зависимость, синдром отмены лекарственного средства, расстройство приема пищи, синдром Гийена-Барре и другие невропатии, иммунное заболевание, иммунные нарушения и терапевтическое лечение, нацеленное на модификацию биологических реакций (например, введение интерферонов и интерлейкинов), воспалительные нарушения центральной и/или периферической нервной системы, повреждение (травму, политравму), ментальные и поведенческие нарушения, нарушение обмена веществ, болевое нарушение или расстройство, выбранное из группы, включающей воспалительную боль, невропатическую боль или мигрень, аллодинию, гиперальгезию, фантомную боль, невропатическую боль, связанную с диабетической невропатией, множественные поражения органов, клиническая смерть, некроз, новообразования в головном мозге, неопластические нарушения, включающие лимфомы и другие злокачественные болезни крови, нервное системное заболевание (неврологический синдром высокого давления, инфекцию), никотиновую зависимость и другие вырабатывающие привыкание нарушения, включающие алкоголизм, марихуановую, бензодиазе-

пиновую, барбитуратную, морфиновую и кокаиновую зависимость, изменение аппетита, нарушения сна, изменения структуры сна, слабость, утомляемость, низкую самооценку, самобичевание за несуществующую вину, частые мысли о смерти или самоубийстве, планы или попытки совершения самоубийства, чувства безнадежности и негодности, психомоторное возбуждение или торможение, пониженную способность мышления, концентрацию или решительность, болезнь спинного мозга, системную красную волчанку, травматическое повреждение головного и спинного мозга, синдромы тремора и плохую балансировку, брадикардию, ригидность, тремор, изменение речи, утрату выражения лица, мелкий неразборчивый почерк, затрудненное глотание, слюнотечение, спутанность сознания, страх, сексуальную дисфункцию, ухудшение речи, затруднение в принятии решения, вспышки ярости, агрессию, галлюцинации, апатию, ухудшение абстрактного мышления.

Кроме того, такие состояния или нарушения также включают, например, сердечно-сосудистые заболевания, которые относятся к заболеваниям и нарушениям сердца и системы кровообращения. Эти заболевания часто связаны с дислипидемией и/или дислипидемией. Сердечно-сосудистые заболевания включают, но не ограничены этим, кардиомиопатия, атеросклероз, инфаркт миокарда и застойную сердечную недостаточность, коронарную болезнь сердца, гипертензию и гипотензию.

В частности, такие состояния или нарушения включают состояния или нарушения, где повышенные уровни метаболитов триптофана коррелируют с тяжестью заболевания и неблагоприятным прогнозом, включая шок, травмы у пациентов со множественными поражениями органа, сильный острый панкреатит и хроническую болезнь почек (Logters, T.T. и др. (2009), Shock, 32: 29-34, Dabrowski и др. (2014), Inflammation, 37:223-234, Changsirivathanathamrong и др. (2011), Critical Care Medicine, 39:2678-2683, Mole, D.J. и др. (2008), Br. J. Surg. 95:855-867, Zhao (2013), Renal Failure, 35: 648-653, Pawlak, K. и др. (2009), Blood Coagulation and Fibrinolysis, 20:590-594, Kabayashi, T. и др. (2014), Biochemical and Biophysical Research Communications, 445: 412-416).

Способы лечения по изобретению включают введение нуждающемуся в этом пациенту терапевтически эффективного количества соединения формулы (I) или его фармацевтически соли. Отдельные варианты осуществления изобретения включают способы лечения любого из упоминаемых выше нарушений посредством введения нуждающемуся в этом пациенту терапевтически эффективного количества соединения формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли.

Используемые здесь выражения "лечить" или "лечение" в отношении нарушения означают:

(1) облегчение или предупреждение нарушения или одного или более биологических проявлений нарушения,

(2) вмешательство (a) в один или более пунктов в биологическом каскаде, которые ведут к нарушению или ответственны за нарушение, или (b) в одно или более биологических проявлений нарушения,

(3) облегчение одного или более симптомов или эффектов, связанных с нарушением, или

(4) замедление прогрессирования нарушения или одного или более биологических проявлений нарушения.

Как указано выше, "лечение" нарушения может включать предупреждение или профилактику нарушения. Понятно, что "предупреждение" не является абсолютным термином. В медицине "предупреждение" понимают как относящееся к профилактическому введению лекарства с целью существенного уменьшения вероятности или тяжести нарушения или его биологического проявления или отсрочки наступления такого нарушения или его биологического проявления.

Используемое здесь выражение "эффективное количество" в отношении соединения формулы (I), или его фармацевтически приемлемой соли, или другого фармацевтически активного агента обозначает количество соединения, достаточное для лечения состояния пациента в рамках вынесенного медицинского заключения. Эффективное количество соединения варьируется в зависимости от конкретного выбранного соединения (например, рассматривают сильное действие, эффективность и период полураспада соединения); выбранного способа введения; нарушения, подлежащего лечению; тяжести нарушения подлежащего лечению; возраста, размера, массы и физического состояния пациента, подлежащего лечению; истории болезни пациента, принимающего лечение; продолжительности лечения; характера сопутствующей терапии; желательного терапевтического эффекта и подобных факторов, но тем не менее может быть определено специалистом в данной области в плановом порядке.

Используемый здесь термин "пациент" относится к человеку (включая взрослых и детей) или другому млекопитающему. В одном варианте осуществления "пациент" относится к человеку.

Еще в одном аспекте изобретение также касается способа лечения состояния или нарушения, опосредованного КМО (такого как упоминаемые выше нарушения), причем способ включает введение нуждающемуся в этом пациенту терапевтически эффективного количества соединения формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли.

Один вариант осуществления касается способа лечения таких заболеваний, как острый панкреатит, хроническая болезнь почек, острое заболевание почек, острая почечная недостаточность, другие состояния, связанные с синдромом системной воспалительной реакции (SIRS), болезнь Хантингтона, болезнь Альцгеймера, спиноцеребеллярная атаксия, болезнь Паркинсона, комплекс СПИД-деменция, ВИЧ-инфекция, амилотрофический латеральный склероз (ALS), депрессия, шизофрения, сепсис, кардиоген-

ный шок, тяжелая травма, острое повреждение легких, острый респираторный дистресс-синдром, острый холецистит, сильные ожоги, пневмония, обширные хирургические операции, ишемическая болезнь кишечника, тяжелое острое заболевание печени, тяжелая острая печеночная энцефалопатия или острая почечная недостаточность, причем способ включает введение нуждающемуся в этом пациенту терапевтически эффективного количества соединения формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли.

Один вариант осуществления касается способа лечения таких заболеваний, как острый панкреатит, хроническая болезнь почек, другие состояния, связанные с синдромом системной воспалительной реакции (SIRS), болезнь Хантингтона, болезнь Альцгеймера, спиноцеребеллярная атаксия, болезнь Паркинсона, комплекс СПИД-деменция, амилотрофический латеральный склероз (ALS), депрессия, шизофрения, сепсис, кардиогенный шок, тяжелая травма, острое повреждение легких, острый респираторный дистресс-синдром, острый холецистит, сильные ожоги, пневмония, обширные хирургические операции, ишемическая болезнь кишечника, тяжелое острое заболевание печени, тяжелая острая печеночная энцефалопатия или острая почечная недостаточность, причем способ включает введение нуждающемуся в этом пациенту терапевтически эффективного количества соединения формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли.

Один вариант осуществления касается способа лечения острого панкреатита, причем способ включает введение нуждающемуся в этом пациенту терапевтически эффективного количества соединения формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли.

Один вариант осуществления касается способа лечения острого панкреатита, причем способ включает введение нуждающемуся в этом пациенту терапевтически эффективного количества (R)-3-(5-хлор-6-(1-(пиридин-2-ил)этокси)бензо[d]изоксазол-3-ил)пропионовой кислоты или ее фармацевтически приемлемой соли.

Один вариант осуществления касается способа лечения острого панкреатита, причем способ включает введение нуждающемуся в этом пациенту терапевтически эффективного количества (R)-3-(5-хлор-6-(1-(6-метилпиридазин-3-ил)этокси)бензо[d]изоксазол-3-ил)пропионовой кислоты или ее фармацевтически приемлемой соли.

Один вариант осуществления касается способа лечения хронической болезни почек, причем способ включает введение нуждающемуся в этом пациенту терапевтически эффективного количества соединения формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли.

Один вариант осуществления касается способа лечения хронической болезни почек, причем способ включает введение нуждающемуся в этом пациенту терапевтически эффективного количества (R)-3-(5-хлор-6-(1-(пиридин-2-ил)этокси)бензо[d]изоксазол-3-ил)пропионовой кислоты или ее фармацевтически приемлемой соли.

Один вариант осуществления касается способа лечения хронической болезни почек, причем способ включает введение нуждающемуся в этом пациенту терапевтически эффективного количества (R)-3-(5-хлор-6-(1-(6-метилпиридазин-3-ил)этокси)бензо[d]изоксазол-3-ил)пропионовой кислоты или ее фармацевтически приемлемой соли.

Еще один аспект касается соединения формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли для применения при терапии.

Один вариант осуществления касается соединения формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли для применения при лечении состояния или нарушения, опосредованного КМО.

Один вариант осуществления касается соединения формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли для применения при лечении таких заболеваний, как острый панкреатит, хроническая болезнь почек, острое заболевание почек, острая почечная недостаточность, другие состояния, связанные с синдромом системной воспалительной реакции (SIRS), болезнь Хантингтона, болезнь Альцгеймера, спиноцеребеллярная атаксия, болезнь Паркинсона, комплекс СПИД-деменция, ВИЧ-инфекция, амилотрофический латеральный склероз (ALS), депрессия, шизофрения, сепсис, кардиогенный шок, тяжелая травма, острое повреждение легких, острый респираторный дистресс-синдром, острый холецистит, сильные ожоги, пневмония, обширные хирургические операции, ишемическая болезнь кишечника, тяжелое острое заболевание печени, тяжелая острая печеночная энцефалопатия или острая почечная недостаточность.

Один вариант осуществления касается соединения формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли для применения при лечении следующих заболеваний: острый панкреатит, хроническая болезнь почек, другие состояния, связанные с синдромом системной воспалительной реакции (SIRS), болезнь Хантингтона, болезнь Альцгеймера, спиноцеребеллярная атаксия, болезнь Паркинсона, комплекс СПИД-деменция, амилотрофический латеральный склероз (ALS), депрессия, шизофрения, сепсис, кардиогенный шок, тяжелая травма, острое повреждение легких, острый респираторный дистресс-синдром, острый холецистит, сильные ожоги, пневмония, обширные хирургические процедуры, ишемическая болезнь кишечника, тяжелое острое заболевание печени, тяжелая острая печеночная энцефалопатия или острая почечная недостаточность.

Один вариант осуществления касается соединения формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли для применения при лечении острого панкреатита.

Один вариант осуществления касается (R)-3-(5-хлор-6-(1-(пиридин-2-ил)этокси)бензо[d]изоксазол-3-ил)пропионовой кислоты или ее фармацевтически приемлемой соли для применения при лечении острого панкреатита.

Один вариант осуществления касается (R)-3-(5-хлор-6-(1-(6-метилпиридазин-3-ил)этокси)бензо[d]изоксазол-3-ил)пропионовой кислоты или ее фармацевтически приемлемой соли для применения при лечении острого панкреатита.

Один вариант осуществления касается соединения формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли для применения при лечении хронической болезни почек.

Один вариант осуществления касается (R)-3-(5-хлор-6-(1-(пиридин-2-ил)этокси)бензо[d]изоксазол-3-ил)пропионовой кислоты или ее фармацевтически приемлемой соли для применения при лечении хронической болезни почек.

Один вариант осуществления касается (R)-3-(5-хлор-6-(1-(6-метилпиридазин-3-ил)этокси)бензо[d]изоксазол-3-ил)пропионовой кислоты или ее фармацевтически приемлемой соли для применения при лечении хронической болезни почек.

Еще один аспект касается применения соединения формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли в производстве лекарства для лечения состояния или нарушения, опосредованного КМО.

Один вариант осуществления касается применения соединения формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли в производстве лекарства для применения при лечении таких заболеваний как острый панкреатит, хроническая болезнь почек, острое заболевание почек, острая почечная недостаточность, другие состояния, связанные с синдромом системной воспалительной реакции (SIRS), болезнь Хантингтона, болезнь Альцгеймера, спиноцеребеллярная атаксия, болезнь Паркинсона, комплекс СПИД-деменция, ВИЧ-инфекция, амиотрофический латеральный склероз (ALS), депрессия, шизофрения, сепсис, кардиогенный шок, тяжелая травма, острое повреждение легких, острый респираторный дистресс-синдром, острый холецистит, сильные ожоги, пневмония, обширные хирургические операции, ишемическая болезнь кишечника, тяжелое острое заболевание печени, тяжелая острая печеночная энцефалопатия или острая почечная недостаточность.

Один вариант осуществления касается применения соединения формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли в производстве лекарства для применения при лечении таких заболеваний, как острый панкреатит, хроническая болезнь почек, другие состояния, связанные с синдромом системной воспалительной реакции (SIRS), болезнь Хантингтона, болезнь Альцгеймера, спиноцеребеллярная атаксия, болезнь Паркинсона, комплекс СПИД-деменция, амиотрофический латеральный склероз (ALS), депрессия, шизофрения, сепсис, кардиогенный шок, тяжелая травма, острое повреждение легких, острый респираторный дистресс-синдром, острый холецистит, сильные ожоги, пневмония, обширные хирургические операции, ишемическая болезнь кишечника, тяжелое острое заболевание печени, тяжелая острая печеночная энцефалопатия или острая почечная недостаточность.

Один вариант осуществления касается применения соединения формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли в производстве лекарства для применения при лечении острого панкреатита.

Один вариант осуществления касается применения (R)-3-(5-хлор-6-(1-(пиридин-2-ил)этокси)бензо[d]изоксазол-3-ил)пропионовой кислоты или ее фармацевтически приемлемой соли в производстве лекарства для применения при лечении острого панкреатита.

Один вариант осуществления касается применения (R)-3-(5-хлор-6-(1-(6-метилпиридазин-3-ил)этокси)бензо[d]изоксазол-3-ил)пропионовой кислоты или ее фармацевтически приемлемой соли в производстве лекарства для применения при лечении острого панкреатита.

Один вариант осуществления касается применения соединения формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли в производстве лекарства для применения при лечении хронической болезни почек.

Один вариант осуществления касается применения (R)-3-(5-хлор-6-(1-(пиридин-2-ил)этокси)бензо[d]изоксазол-3-ил)пропионовой кислоты или ее фармацевтически приемлемой соли в производстве лекарства для применения при лечении хронической болезни почек.

Один вариант осуществления касается применения (R)-3-(5-хлор-6-(1-(6-метилпиридазин-3-ил)этокси)бензо[d]изоксазол-3-ил)пропионовой кислоты или ее фармацевтически приемлемой соли в производстве лекарства для применения при лечении хронической болезни почек.

Конкретным соединением по изобретению для применения в упоминаемых выше способах лечения является (R)-3-(5-хлор-6-(1-(пиридин-2-ил)этокси)бензо[d]изоксазол-3-ил)пропионовая кислота или ее фармацевтически приемлемая соль.

Конкретным соединением по изобретению для применения в упоминаемых выше способах лечения является (R)-3-(5-хлор-6-(1-(6-метилпиридазин-3-ил)этокси)бензо[d]изоксазол-3-ил)пропионовая кислота или ее фармацевтически приемлемая соль.

Композиции.

Соединения по изобретению обычно, но необязательно, готовят в виде фармацевтических композиций перед введением пациенту. Таким образом, другой аспект касается фармацевтической композиции, содержащей соединение формулы (I) или ее фармацевтически приемлемую соль и один или более фар-

мацевтически приемлемый наполнителей. Фармацевтическая композиция по изобретению, которую можно получить смешиванием соответствующим образом при температуре окружающей среды и атмосферном давлении, обычно адаптирована для перорального, парентерального или ректального введения и как таковая может быть в виде таблеток, капсул, пероральных жидких препаратов, порошков, гранул, пастилок, восстанавливаемых порошков, растворов для инъекций или вливаний, суспензий или суппозитория.

Подходящие фармацевтически приемлемые наполнители варьируют в зависимости от конкретной выбранной дозированной формы. Кроме того, подходящие фармацевтически приемлемые наполнители можно выбрать для конкретной функции, которую они могут выполнять в композиции. Например, некоторые фармацевтически приемлемые наполнители могут быть выбраны за их способность содействовать производству стандартных дозированных форм. Некоторые фармацевтически приемлемые наполнители могут быть выбраны за их способность содействовать производству стабильных дозированных форм. Некоторые фармацевтически приемлемые наполнители могут быть выбраны за их способность, будучи введенными пациенту, содействовать переносу или транспортировке соединения или соединений формулы (I) или их фармацевтически приемлемых солей от одного органа или части тела к другому органу или части тела. Некоторые фармацевтически приемлемые наполнители могут быть выбраны за их способность содействовать соблюдению пациентом режима лечения.

Подходящие фармацевтически приемлемые наполнители включают следующие типы наполнителей: разбавители, наполнители, связующие, разрыхлители, лубриканты, агенты, способствующие скольжению, гранулирующие агенты, покрывающие агенты, увлажняющие агенты, растворители, соразработчики, суспендирующие агенты, эмульгаторы, подсластители, вкусовые агенты, агенты, маскирующие вкус, красители, агенты против слеживания, смачивающие вещества, хелатирующие агенты, пластификаторы, агенты, повышающие вязкость, антиоксиданты, консерванты, стабилизаторы, поверхностно-активные вещества и буферные агенты. Специалистам в данной области понятно, что некоторые фармацевтически приемлемые наполнители могут выполнять более одной функции и могут выполнять альтернативные функции в зависимости от того, сколько наполнителя присутствует в препарате и какие другие наполнители присутствуют в препарате.

Специалисты в данной области обладают знаниями и умением, позволяющими им выбрать подходящие фармацевтически приемлемые наполнители в подходящих количествах для применения в изобретении. Кроме того, имеется ряд источников информации, доступных специалистам, которые описывают фармацевтически приемлемые наполнители и могут быть пригодны для выбора подходящих фармацевтически приемлемых наполнителей. Примеры включают Remington's Pharmaceutical Sciences (Mack Publishing Company), The Handbook of Pharmaceutical Additives (Gower Publishing Limited) и The Handbook of Pharmaceutical Excipients (the American Pharmaceutical Association and the Pharmaceutical Press).

Фармацевтические композиции по изобретению получают, используя методики и способы, известные специалистам в данной области. Некоторые из способов, обычно применяемых в данной области, описаны в Remington's Pharmaceutical Sciences (Mack Publishing Company).

Фармацевтическая композиция по изобретению, которая может быть получена смешиванием соответствующим образом при температуре окружающей среды и атмосферном давлении, обычно адаптирована для перорального, парентерального или ректального введения и как таковая может быть в виде таблеток, капсул, пероральных жидких препаратов, порошков, гранул, пастилок, восстанавливаемых порошков, растворов или суспензий для инъекций или вливаний или суппозитория.

Фармацевтическая композиция по изобретению может содержать от 0,1 до 99 мас.% активного материала в зависимости от способа введения. Доза соединения, применяемого для лечения упоминаемых выше состояний или нарушений, варьируется обычным образом в зависимости от серьезности состояний или нарушений, массы субъекта и других подобных факторов. Однако в качестве общего руководства можно указать подходящие стандартные дозы от 0,05 до 5000 мг, от 1,0 до 500 мг или от 1,0 до 200 мг, и такие стандартные дозы можно принимать один раз в день или более одного раза в день, например два или три раза в день. Такую терапию можно продолжать в течение нескольких недель, месяцев или лет.

В одном варианте осуществления предпочтительными являются растворы для инъекций или вливаний или восстанавливаемые порошки.

В одном варианте осуществления предпочтительной является композиция, адаптированная для перорального препарата.

Таблетки и капсулы для перорального введения могут быть в виде стандартных дозированных форм и могут содержать общепринятые наполнители, такие как связующие агенты (например, предварительно желатинизированный кукурузный крахмал, поливинилпирролидон или гидроксипропил метилцеллюлоза); наполнители (например, лактоза, микрокристаллическая целлюлоза или гидрофосфат кальция); таблетующие лубриканты (например, стеарат магния, тальк или диоксид кремния); разрыхлители (например, картофельный крахмал или натрий гликолят крахмала) и приемлемые увлажняющие агенты (например, лаурилсульфат натрия). На таблетки можно наносить покрытие хорошо известными в обычной фармацевтической практике способами.

Пероральные жидкие препараты могут быть в виде, например, водных или масляных суспензий, растворов, эмульсий, сиропов или эликсиров или могут быть в виде сухих продуктов для восстановления перед применением в воде или другом подходящем носителе. Такие жидкие препараты могут содержать общепринятые добавки, например, суспендирующие агенты (например, сорбитовый сироп, производные целлюлозы или гидрированные пищевые жиры), эмульгаторы (например, лецитин или гуммиарабик), неводные носители (которые могут включать пищевые масла, например, миндальное масло, маслянистые сложные эфиры, этиловый спирт или фракционированные растительные масла), консерванты (например, метил- или пропил-пара-гидроксибензоаты или сорбиновую кислоту) и, если требуется, подходящие общепринятые вкусовые агенты или красители, буферные соли и подслащающие агенты. Препараты для перорального введения можно готовить соответствующим образом, получая регулируемое высвобождение активного соединения.

Жидкую стандартную дозированную форму для парентерального введения получают, используя соединение по изобретению или его фармацевтически приемлемую соль и стерильный носитель. Препараты для инъекций можно представить в виде стандартной дозированной формы, например, в ампулах или контейнерах для многократного приема, используя соединение по изобретению или его фармацевтически приемлемую соль и стерильный носитель, необязательно с добавкой консерванта. Композиции могут иметь вид суспензий, растворов или эмульсий в масляных или водных носителях и могут содержать агенты, способствующие приготовлению препарата, например, суспендирующие, стабилизирующие и/или диспергирующие агенты. По-другому, активный ингредиент может быть в виде порошка для приготовления состава с подходящим носителем, например, стерильной водой, не содержащей пирогенов, перед применением. Соединение, в зависимости от используемого носителя и концентрации, можно либо суспендировать, либо растворять в носителе. При приготовлении растворов для инъекций соединение можно растворить и стерилизовать фильтрованием перед заполнением подходящего пузырька или ампулы и закупорить. Адьюванты, такие как обезболивающие препараты локального действия, консерванты и буферные агенты, преимущественно растворяют в носителе. Для повышения стабильности после заполнения пузырька композицию можно заморозить и удалить воду в вакууме. Парентеральные суспензии получают, по существу, таким же образом, за исключением того, что вместо растворения соединения суспендируют в носителе, и стерилизация не может быть выполнена фильтрованием. Соединение можно стерилизовать, подвергая воздействию этиленоксида перед суспендированием в стерильном носителе. Преимущественно включают в композицию ПАВ или смачивающий агент для содействия стандартному распределению соединения.

Лосьоны могут быть приготовлены на водной или масляной основе и, как правило, содержат один или более эмульгирующих агентов, стабилизирующих агентов, диспергирующих агентов, суспендирующих агентов, загущающих агентов или красителей. Капли могут быть приготовлены на водной или неводной основе, содержащей также один или более диспергирующих агентов, стабилизирующих агентов, агентов, способствующих растворению, или суспендирующих агентов. Они также могут содержать консервант.

Соединения по изобретению также можно приготовить в виде композиций для ректального применения, таких как суппозитории или удерживающие клизмы, например, содержащие общеизвестные основы для суппозиториев, такие как масло какао или другие глицериды.

Соединения по изобретению также можно приготовить в виде препаратов пролонгированного действия. Такие препараты длительного действия можно вводить посредством имплантации (например, подкожно или внутримышечно) или посредством внутримышечной инъекции. Таким образом, соединения по изобретению можно готовить, например, с подходящими полимерными или гидрофобными материалами (например, в виде эмульсии в подходящем масле), или ионообменными смолами, или в виде труднорастворимых производных, например труднорастворимых солей.

Для внутриносового введения соединения по изобретению можно готовить в виде растворов для введения при помощи прибора с соответствующей отмеренной или однократной дозой или, по-другому, в виде порошковой смеси с подходящим носителем для введения при использовании подходящего вводного устройства. Таким образом, соединения по изобретению можно готовить для перорального, трансбуккального, парентерального, локального (в том числе глазного и носового), пролонгированного или ректального введения или в виде, подходящем для введения посредством ингаляции или вдывания (через рот или нос).

Соединения по изобретению можно готовить для локального применения в виде мазей, кремов, гелей, лосьонов, пессариев, аэрозолей или капель (например, глазных, ушных или носовых капель). Например, мази и кремы можно приготовить на водной или масляной основе с добавлением подходящих загущающих и/или желатинирующих агентов. Мази для применения на глазах можно производить стерильным образом, используя стерилизованные компоненты.

Изобретение касается фармацевтической композиции для применения при лечении таких заболеваний, как острый панкреатит, хроническая болезнь почек, острое заболевание почек, острая почечная недостаточность, другие состояния, связанные с синдромом системной воспалительной реакции (SIRS), болезнь Хантингтона, болезнь Альцгеймера, спиноцеребеллярная атаксия, болезнь Паркинсона, ком-

плекс СПИД-деменция, ВИЧ-инфекция, амилотрофический латеральный склероз (ALS), депрессия, шизофрения, сепсис, кардиогенный шок, тяжелая травма, острое повреждение легких, острый респираторный дистресс-синдром, острый холецистит, сильные ожоги, пневмония, обширные хирургические операции, ишемическая болезнь кишечника, тяжелое острое заболевание печени, тяжелая острая печеночная энцефалопатия или острая почечная недостаточность, которая содержит терапевтически эффективное количество соединения формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли и фармацевтически приемлемый наполнитель.

Изобретение касается фармацевтической композиции для применения при лечении таких заболеваний, как острый панкреатит, хроническая болезнь почек, другие состояния, связанные с синдромом системной воспалительной реакции (SIRS), болезнь Хантингтона, болезнь Альцгеймера, спиноцеребеллярная атаксия, болезнь Паркинсона, комплекс СПИД-деменция, амилотрофический латеральный склероз (ALS), депрессия, шизофрения, сепсис, кардиогенный шок, тяжелая травма, острое повреждение легких, острый респираторный дистресс-синдром, острый холецистит, сильные ожоги, пневмония, обширные хирургические операции, ишемическая болезнь кишечника, тяжелое острое заболевание печени, тяжелая острая печеночная энцефалопатия или острая почечная недостаточность, которая содержит соединение формулы (I) или ее фармацевтически приемлемую соль и один или более фармацевтически приемлемых наполнителей.

### Биологические данные

Ингибирование КМО можно определить в Rapidfire МС-исследовании, проводимом на человеческом клонированном ферменте, которое здесь описано. Соединения из примеров демонстрируют ингибирующую активность на КМО ферменте при использовании описанного здесь Rapidfire масс-спектрального функционального исследования или, по существу, аналогичного исследования.

Протокол Rapidfire МС-исследования КМО.

Материалы и способы.

Материалы.

L-кинурунин (Куп), 3-гидрокси-DL-кинурунин (3-НК), гидрат тетранатриевой соли восстановленного 2'-фосфата β-никотинамидадениндинуклеотида (NADPH), 4-(2-гидроксиэтил)пиперазин-1-этансульфоновую кислоту (Нерес), DL-дитиотреитол (ДТТ), этилендиаминтетрауксусную кислоту (EDTA), CHAPS и трифторуксусную кислоту (ТФУ) закупают у Sigma-Aldrich Ltd. (Gillingham, Dorset, UK). Ацетонитрил и муравьиную кислоту ВЭЖХ-степени чистоты поставляет Fisher Scientific (Loughborough, UK).

Клонирование и экспрессия человеческой КМО.

Человеческую КМО полной длины амплифицируют посредством ПЦР из рсДНК5/FRT/V5-His-ТОРО/hКМО (вектора, поставляемого University of Edinburgh) и клонируют в рGEX6P-1 (GE Healthcare), используя сайты рестрикции BamHI и SalI. ДНК, кодирующую N-терминальный глутатион-S-трансферазный (GST) хвост, с последующим сайтом расщепления Pre-Scission протеазы и КМО полной длины амплифицируют посредством ПЦР из рGEX6P-1-КМО и клонируют в рFastbac1 (Invitrogen), используя сайты рестрикции XbaI и EcoRI.

рFastbac1 GST-КМО переносят в бакуловирусный геном, используя ВАС-to-ВАС технологию (Invitrogen), и бакмидную ДНК получают и трансфицируют в клетки *Spodoptera frugiperda* (Sf9), используя Cellfectin II (Invitrogen). Экспрессию белка ожидаемой молекулярной массы (Mr 82,634) обнаруживают посредством вестерн-блоттинга, используя конъюгат анти-GST-пероксидаза.

Получение мембран из клеток Sf9, экспрессирующих человеческую GST-КМО.

Вирусную линию P1 генерируют из единственного клона и используют для инфицирования 3×1,5 л культур клеток Sf9 в 3 л колбах Корнинга-Фернбаха. Клетки Sf9 выращивают в среде Nucleon SFX (Thermo Scientific) до плотности примерно 3×10<sup>6</sup> клеток/мл и инфицируют при номинальной множественности инфицирования 3.

Клетки собирают через 48 ч. и разрушают, смешивая с 50 мМ Нерес, рН 7,4, 1 мМ EDTA буфера, содержащего ингибиторы протеазы. Чтобы удалить клеточный дебрис, применяют вращение с низкой скоростью (400g), а затем вращение с высокой скоростью (75000g) для гранулирования мембран. Мембраны очищают в прерывистом градиенте плотности сахарозы при повторном суспендировании в 10% (мас./об.) сахарозе и наслаивании более 40% (мас./об.) сахарозы, оба раствора в указанном выше буфере. Центрифугирование проводят при 150000g и очищенные мембраны берут с поверхности раздела, собирают центрифугированием при 100000g, повторно суспендируют в буфере и делят на аликвоты для хранения при -80°C. Обнаружено, что активность КМО связана только с мембранной фракцией, и активность КМО не детектируется в мембранах, полученных из неинфицированных Sf9 клеток. Получают порцию 104 мг очищенных Sf9 КМО-мембран (определено посредством анализа Pierce белка ВСА с использованием бычьего сывороточного альбумина в качестве стандарта) и подтверждают методом RapidFire высокопроизводительной масс-спектрометрии (RF MS).

Исследование методом RapidFire высокопроизводительной масс-спектрометрии.

## Способ 1.

Готовят 11-точечные 3-кратные серийные разведения тестируемых соединений в ДМСО и распределяют 100 нл этих растворов по 384-луночным полипропиленовым планшетам с V-образным дном лунок (Greiner Bio-one, Stonehouse, UK), используя акустический диспенсер Echo 555 (Labcyte, Sunnyvale, CA). Это дает диапазон конечных концентраций в исследовании от 100 мкМ до 1,7 нМ в конечном анализируемом объеме 10 мкл (см. ниже). 100 нл ДМСО распределяют по колонкам 6 и 18 для верхнего и нижнего контролей соответственно с предварительной инактивацией фермента в колонке 18 посредством предварительного внесения 30 мкл 0,5% (об./об.) ТФУ.

Условия анализа человеческой КМО с использованием выделенных КМО-мембран: 50 мМ HEPES, pH 7,5, 2 мМ DTT, 1 мМ EDTA, 100 мкМ CHAPS, 200 мкМ NADPH, 10 мкМ кинуренина и 8 мкг/мл КМО-мембран при общем реакционном объеме 10 мкл.

Исследования проводят, распределяя сначала 5 мкл 2× раствора фермента (16 мкг/мл КМО-мембран в 50 мМ HEPES, pH 7,5, 2 мМ DTT, 2 мМ EDTA, 200 мкМ CHAPS) по планшетам, содержащим 100 нл соединения, и инкубируя их в течение 10 мин при температуре окружающей среды. Взаимодействия инициируют, добавляя 5 мкл 2× раствора субстрата (400 мкМ NADPH, 20 мкМ кинуренина в 50 мМ HEPES, pH 7,5, 2 мМ DTT), и инкубируют в течение 2 ч при комнатной температуре до гашения реакции посредством 30 мкл 0,5% (об./об.) ТФУ. Перед проведением анализа планшеты центрифугируют при 2500 об/мин в течение 10 мин. Все добавления производят, используя диспенсер Multidrop Combi (Thermo Fisher Scientific).

Аналитические планшеты после гашения переносят в высокопроизводительную систему для твердофазной экстракции (SPE) RapidFire200 с интегрированным автоматическим пробоотборником (Agilent Technologies, Wakefield, MA). Образцы откачивают из каждой лунки в течение 500 мс и загружают 10 мкл непосредственно на RapidFire микромасштабный картридж SPE C18 (тип C), который промывают в течение 3 с водой ВЭЖХ-степени чистоты, содержащей 0,1% (об./об.) муравьиной кислоты, для удаления неорганических компонентов. Затем элюируют определяемые вещества в масс-спектрометр за 3-секундный цикл элюирования, используя 80% (об./об.) ацетонитрил в воде, содержащей 0,1% (об./об.) муравьиной кислоты, и затем картридж уравнивают промыванием водой, содержащей 0,1% (об./об.) муравьиной кислоты, в течение 500 мс. Это дает общее время цикла 7 с, делая возможным проведение анализа 384-луночного планшета примерно за 45 мин.

Детектируют Куп и 3-НК, используя Sciex API4000 тройной квадрупольный масс-спектрометр (Applied Biosystems, Concord, Ontario, Canada), снабженный интерфейсом с электрораспылением и работающий в режиме регистрации положительных ионов. Для детектирования Куп и 3-НК применяют мониторинг множественных реакций (MRM) с использованием Q1/Q3 переходов при m/z от 209,4 до 192,0 и m/z от 225,3 до 208,2 соответственно. В масс-спектрометре используется ESI напряжение 5500 В и температура источника 600°C, время измерения 50 мс для каждого перехода.

## Анализ данных.

Отдельные переходы MRM сохраняют как текстовые файлы и извлеченные ионные хроматограммы интегрируют и обрабатывают, применяя программу интегрирования пиков RapidFire® (версия 3.6).

Используя интегрированную площадь пиков для 3-НК, анализируют данные в рамках ActivityBase (ID Business Solutions Ltd, Surrey, UK). Кривые реакции на дозу подгоняют к уравнению (1)

$$\text{Ингибирование (\%)} = \frac{(a-d)}{1 + \left(\frac{[I]}{IC_{50}}\right)^S} + d \quad (1)$$

где a обозначает неингибированную реакцию;

d обозначает полностью ингибированную реакцию;

[I] обозначает концентрацию ингибитора;

IC<sub>50</sub> обозначает [I], которая дает 0,5×(a-d); и

S обозначает угловой коэффициент Хилла.

## Способ 2.

Готовят 11-точечные 3-кратные серийные разведения тестируемых соединений в ДМСО и 100 нл этих растворов распределяют по 384-луночным полипропиленовым планшетам с V-образным дном лунок (Greiner Bio-one, Stonehouse, UK), используя акустический диспенсер Echo 555 (Labcyte, Sunnyvale, CA). Это дает диапазон конечных концентраций в исследовании от 10 мкМ до 0,17 нМ в 10 мкл конечном анализируемом объеме (см. ниже). 100 нл ДМСО распределяют по колонкам 6 и 18 для верхнего и нижнего контролей соответственно с предварительной инактивацией фермента в колонке 18 посредством предварительного внесения 50 мкл 0,5% (об./об.) ТФУ.

Условия анализа человеческой КМО с использованием выделенных КМО-мембран: 50 мМ HEPES, pH 7,5, 2 мМ DTT, 1 мМ EDTA, 100 мкМ CHAPS, 200 мкМ NADPH, 10 мкМ кинуренина и 4 мкг/мл КМО-мембран при общем реакционном объеме 10 мкл.

Исследования проводят, распределяя сначала 5 мкл 2× раствора фермента (8 мкг/мл КМО-мембран в 50 мМ HEPES, pH 7,5, 2 мМ DTT, 2 мМ EDTA, 200 мкМ CHAPS) по планшетам, содержащим 100 нл

соединения, и инкубируя их в течение 10 мин. при температуре окружающей среды. Взаимодействия инициируют, добавляя 5 мкл 2× раствора субстрата (400 мкМ NADPH, 20 мкМ кинуренина в 50 мМ HEPES, pH 7,5, 2 мМ DTT), и инкубируют в течение 2 ч при комнатной температуре до гашения реакции посредством 50 мкл 0,5% (об./об.) ТФУ. Перед проведением анализа планшеты центрифугируют при 3000 об/мин в течение 10 мин. Все добавления производят, используя диспенсер Multidrop Combi (Thermo Fisher Scientific).

Аналитические планшеты после гашения переносят в высокопроизводительную систему для твердофазной экстракции (SPE) RapidFire200 с интегрированным автоматическим пробоотборником (Agilent Technologies, Wakefield, MA). Образцы откачивают из каждой лунки в течение 650 мс и загружают 10 мкл непосредственно на RapidFire микромасштабный картридж SPE C18 (тип C), который промывают в течение 1500 мс водой ВЭЖХ-степени чистоты, содержащей 0,1% (об./об.) муравьиной кислоты, для удаления неорганических компонентов. Затем элюируют определяемые вещества в масс-спектрометр за 1500-миллисекундный цикл элюирования, используя 80% (об./об.) ацетонитрил в воде, содержащей 0,1% (об./об.) муравьиной кислоты, и затем картридж уравнивают промыванием водой, содержащей 0,1% (об./об.) муравьиной кислоты, в течение 500 м. Это дает общее время цикла 7 с, делая возможным проведение анализа 384-луночного планшета примерно за 45 мин.

Детектируют Куп и 3-НК, используя Sciex API4000 тройной квадрупольный масс-спектрометр (Applied Biosystems, Concord, Ontario, Canada), снабженный интерфейсом с электрораспылением и работающий в режиме регистрации положительных ионов. Для детектирования Куп и 3-НК применяют мониторинг множественных реакций (MRM) с использованием Q1/Q3 переходов при m/z 209,4 до 192,0 и m/z 225,3 до 208,2, соответственно. В масс-спектрометре используется ESI напряжение 5500 В и температура источника 650°C, время измерения 50 м для каждого перехода.

Анализ данных.

Отдельные переходы MRM сохраняют как текстовые файлы и извлеченные ионные хроматограммы интегрируют и обрабатывают, применяя программу интегрирования пиков RapidFire® (версия 4.0).

Используя интегрированную площадь пиков для 3-НК, анализируют данные в рамках ActivityBase (ID Business Solutions Ltd, Surrey, UK). Кривые реакции на дозу подгоняют к уравнению (1)

$$\text{Ингибирование (\%)} = \frac{(a-d)}{1 + \left(\frac{[I]}{IC_{50}}\right)^S} + d \quad (1)$$

где a обозначает неингибированную реакцию;

d обозначает полностью ингибированную реакцию;

[I] обозначает концентрацию ингибитора;

IC<sub>50</sub> обозначает [I], которая дает 0,5×(a-d); и

S обозначает угловой коэффициент Хилла.

Соединения примеров 1-54 тестируют, по существу, как описано по меньшей мере в одном из приведенных выше исследований. Специалистам в данной области понятно, что исследование in vitro связывания и исследования функциональной активности на базе клеток подвержены колебаниям показаний от эксперимента к эксперименту. Таким образом, понятно, что приведенные ниже значения pIC<sub>50</sub> являются только примерными.

Приведенные в качестве примера соединения по изобретению имеют средние значения pIC<sub>50</sub> ≥ 5,0 по меньшей мере в одном из описанных выше Rapidfire MC-исследований.

Некоторые приведенные в качестве примера соединения по изобретению имеют средние значения pIC<sub>50</sub> ≥ 5,5 по меньшей мере в одном из описанных выше Rapidfire MC-исследований.

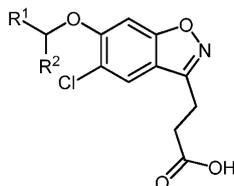
Примеры 1, 1a-1m, 2, 3, 5-9, 13, 15-17, 20, 22, 23, 25 и 27 имеют средние значения pIC<sub>50</sub> ≥ 8,0 по меньшей мере в одном из описанных выше Rapidfire MC-исследований. Примеры 29, 31, 35, 37, 39, 41, 43, 46, 47, 49 и 51 имеют средние значения pIC<sub>50</sub> ≥ 8,0 по меньшей мере в одном из описанных выше Rapidfire MC-исследований.

Пример 1b имеет среднее значение pIC<sub>50</sub> = 8,6 по меньшей мере в одном из описанных выше Rapidfire MC-исследований. Примеры 3 и 7 имеют средние значения pIC<sub>50</sub> = 8,6 по меньшей мере в одном из описанных выше Rapidfire MC-исследований. Пример 20 имеет среднее значение pIC<sub>50</sub> = 8,7 по меньшей мере в одном из описанных выше Rapidfire MC-исследований. Пример 25 имеет среднее значение pIC<sub>50</sub> = 8,4 по меньшей мере в одном из описанных выше Rapidfire MC-исследований.

Примеры 20a и 20b имеют средние значения pIC<sub>50</sub> = 8,7 по меньшей мере в одном из описанных выше Rapidfire MC-исследований.

## ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

## 1. Соединение формулы (I)



(I)

где R<sup>1</sup> обозначает гетероарил, незамещенный или замещенный метилом, этилом, атомом галогена или =O; и

R<sup>2</sup> обозначает H, метил или этил;

гетероарил представляет собой 5- или 6-членный ароматический цикл, который содержит один или более гетероатомов, независимо выбранных из O, N или S, или его фармацевтически приемлемая соль.

2. Соединение или его фармацевтически приемлемая соль по п.1, где R<sup>1</sup> выбран из группы, включающей оксазол, пиразол, пиридин, пиридазин и пиримидин, где оксазол, пиразол, пиридин, пиридазин и пиримидин могут быть незамещенными или замещенными метилом, этилом, атомом галогена или =O.

3. Соединение или его фармацевтически приемлемая соль по п.1 или 2, где R<sup>1</sup> обозначает пиридин.

4. Соединение или его фармацевтически приемлемая соль по любому из предыдущих пунктов, где R<sup>2</sup> обозначает метил.

5. Соединение, выбранное из группы, включающей следующие соединения:

- 3-(5-хлор-6-(1-(пиридин-2-ил)этокси)бензо[d]изоксазол-3-ил)пропионовая кислота;
- 3-(5-хлор-6-(пиридин-2-илметокси)бензо[d]изоксазол-3-ил)пропионовая кислота;
- 3-(5-хлор-6-(1-(5-метилпиридин-2-ил)этокси)бензо[d]изоксазол-3-ил)пропионовая кислота;
- 3-(5-хлор-6-(5-фторпиридин-2-ил)метокси)бензо[d]изоксазол-3-ил)пропионовая кислота;
- 3-(5-хлор-6-(5-хлорпиридин-2-ил)метокси)бензо[d]изоксазол-3-ил)пропионовая кислота;
- 3-(5-хлор-6-(5-метилпиридин-2-ил)метокси)бензо[d]изоксазол-3-ил)пропионовая кислота;
- 3-(5-хлор-6-(1-(оксазол-2-ил)этокси)бензо[d]изоксазол-3-ил)пропионовая кислота;
- 3-(5-хлор-6-(1-(5-фторпиридин-2-ил)этокси)бензо[d]изоксазол-3-ил)пропионовая кислота;
- 3-(5-хлор-6-(пиридазин-3-илметокси)бензо[d]изоксазол-3-ил)пропионовая кислота;
- 3-(5-хлор-6-(1-(пиримидин-2-ил)этокси)бензо[d]изоксазол-3-ил)пропионовая кислота;
- 3-(5-хлор-6-(1-(5-хлорпиридин-2-ил)пропокси)бензо[d]изоксазол-3-ил)пропионовая кислота;
- 3-(5-хлор-6-(6-метилпиридазин-3-ил)метокси)бензо[d]изоксазол-3-ил)пропионовая кислота;
- 3-(5-хлор-6-(1-(5-хлорпиридин-2-ил)этокси)бензо[d]изоксазол-3-ил)пропионовая кислота;
- 3-(5-хлор-6-(1-(6-метилпиридазин-3-ил)этокси)бензо[d]изоксазол-3-ил)пропионовая кислота;
- 3-(5-хлор-6-(1-(пиридазин-3-ил)этокси)бензо[d]изоксазол-3-ил)пропионовая кислота;
- 3-(5-хлор-6-(1-(5-метилпиридин-2-ил)пропокси)бензо[d]изоксазол-3-ил)пропионовая кислота;
- 3-(5-хлор-6-(1-(пиридин-2-ил)пропокси)бензо[d]изоксазол-3-ил)пропионовая кислота

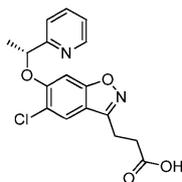
или их фармацевтически приемлемые соли.

6. Соединение, выбранное из группы, включающей следующие соединения:

- 3-{5-хлор-6-[1-(5-этилпиридин-2-ил)этокси]-1,2-бензоксазол-3-ил}пропионовая кислота;
- 3-{5-хлор-6-[1-(6-этилпиридин-2-ил)этокси]-1,2-бензоксазол-3-ил}пропионовая кислота;
- 3-{5-хлор-6-[(5-хлорпиримидин-2-ил)метокси]-1,2-бензоксазол-3-ил}пропионовая кислота;
- 3-{5-хлор-6-[(5-метилпиримидин-2-ил)метокси]-1,2-бензоксазол-3-ил}пропионовая кислота;
- 3-{5-хлор-6-[1-(2-метил-1,3-оксазол-5-ил)этокси]-1,2-бензоксазол-3-ил}пропионовая кислота;
- 3-{5-хлор-6-[1-(5-хлорпиримидин-2-ил)этокси]-1,2-бензоксазол-3-ил}пропионовая кислота;
- 3-{5-хлор-6-[1-(5-метилпиримидин-2-ил)этокси]-1,2-бензоксазол-3-ил}пропионовая кислота;
- 3-{5-хлор-6-[1-(4-этил-1,3-оксазол-2-ил)этокси]-1,2-бензоксазол-3-ил}пропионовая кислота;
- 3-{5-хлор-6-[1-(пиримидин-2-ил)пропокси]-1,2-бензоксазол-3-ил}пропионовая кислота;
- 3-{5-хлор-6-[1-(пиридазин-3-ил)пропокси]-1,2-бензоксазол-3-ил}пропионовая кислота;
- 3-{5-хлор-6-[1-(6-метилпиридазин-3-ил)пропокси]-1,2-бензоксазол-3-ил}пропионовая кислота;
- 3-{5-хлор-6-[1-(5-метилпиримидин-2-ил)пропокси]-1,2-бензоксазол-3-ил}пропионовая кислота;
- 3-{5-хлор-6-[1-(5-хлорпиримидин-2-ил)пропокси]-1,2-бензоксазол-3-ил}пропионовая кислота;
- 3-(5-хлор-6-(1-(1-этил-1H-пиразол-3-ил)этокси)бензо[d]изоксазол-3-ил)пропионовая кислота

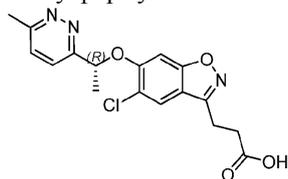
или их фармацевтически приемлемые соли.

7. Соединение, которое представляет собой (R)-3-(5-хлор-6-(1-(пиридин-2-ил)этокси)-бензо[d]изоксазол-3-ил)пропионовую кислоту формулы



или его фармацевтически приемлемая соль.

8. Соединение, которое представляет собой (R)-3-(5-хлор-6-(1-(6-метилпиридазин-3-ил)этокси)-бензо[d]изоксазол-3-ил)пропионовую кислоту формулы



или его фармацевтически приемлемая соль.

9. Соединение по п.7 или 8 в виде свободной кислоты.

10. Применение соединения по пп.1-9 или его фармацевтически приемлемой соли для лечения состояния или нарушения, опосредованного кинуренинмонооксигеназой (КМО).

11. Применение соединения по пп.1-9 или его фармацевтически приемлемой соли для лечения острого панкреатита, хронической болезни почек, острого заболевания почек, острой почечной недостаточности, болезни Хантингтона, болезни Альцгеймера, болезни Паркинсона, амилотрофического латерального склероза (ALS).

12. Применение соединения по пп.1-9 или его фармацевтически приемлемой соли для получения лекарственного средства для лечения состояния или нарушения, опосредованного КМО.

13. Применение соединения по пп.1-9 или его фармацевтически приемлемой соли для получения лекарственного средства для лечения острого панкреатита, хронической болезни почек, острого заболевания почек, острой почечной недостаточности, болезни Хантингтона, болезни Альцгеймера, болезни Паркинсона, амилотрофического латерального склероза (ALS).

14. Способ лечения состояния или нарушения, опосредованного КМО, включающий введение нуждающемуся в этом пациенту терапевтически эффективного количества соединения по любому из пп.1-9 или его фармацевтически приемлемой соли.

15. Способ лечения острого панкреатита, хронической болезни почек, острого заболевания почек, острой почечной недостаточности, болезни Хантингтона, болезни Альцгеймера, болезни Паркинсона, амилотрофического латерального склероза (ALS), включающий введение нуждающемуся в этом пациенту терапевтически эффективного количества соединения по любому из пп.1-9 или его фармацевтически приемлемой соли.

16. Фармацевтическая композиция, содержащая а) терапевтически эффективное количество соединения формулы (I) по любому из пп.1-9 или его фармацевтически приемлемой соли и б) фармацевтически приемлемый наполнитель.

17. Применение фармацевтической композиции для лечения острого панкреатита, хронической болезни почек, острого заболевания почек, острой почечной недостаточности, болезни Хантингтона, болезни Альцгеймера, болезни Паркинсона, амилотрофического латерального склероза (ALS), содержащей терапевтически эффективное количество соединения формулы (I) по любому из пп.1-9 или его фармацевтически приемлемой соли и фармацевтически приемлемый наполнитель.

